

Université de Montréal

PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION DU PROPOFOL CHEZ LE CHIEN

par Salma FERCHICHI

Département de biomédecine vétérinaire

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire en vue de
l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option pharmacologie

Décembre 2012

©Salma FERCHICHI, 2012

RÉSUMÉ

La variabilité des concentrations plasmatiques mesurées lors d'une anesthésie générale avec le propofol est directement reliée à une variabilité inter-animale, sa pharmacocinétique. L'objectif de cette étude est de caractériser la pharmacocinétique du propofol et de rechercher les effets des caractéristiques démographiques sur la variation des paramètres pharmacocinétiques. Les chiens (n=44) ayant participé à cette étude ont été anesthésiés au propofol à 6 mois (n=29), 12 (n=21) mois et/ou 24 mois (n=35). L'anesthésie a été induite avec du propofol (en moyenne 5 mg) et maintenue avec une perfusion (débit initial de 360 mg/kg/h). Des ajustements de perfusion ainsi que des bolus supplémentaires seront administrés si le comportement de l'animal l'exige. Une randomisation stratifiée des sexes aux deux groupes de prémédication, le premier recevant de l'acépromazine (0,05 mg/kg en I.M.) et le deuxième une association d'acépromazine (0.05 mg/kg IM) et de butorphanol (0.1mg/kg IM). Des échantillons sanguins ont été prélevés de t=0 jusqu'à t=300 minutes ou plus. Au total 1339 prélèvements ont été analysés. Un modèle mamillaire à 3 compartiments décrit de manière adéquate nos données. Les valeurs moyennes de CL_t , V_1 , CL_2 , V_2 , CL_3 and V_3 sont respectivement égales à 0.65 L/min (SD=0.24), 2.6 L (SD=2.04), 2.24 L/min (1.43), 9.6 L (SD=7.49), 0.42 L/min (SD=0.199), 46.4 L (SD=40.6). Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont révélé une grande variabilité interindividuelle, en particulier CL_2 , V_1 , V_2 et V_3 . Le poids est une co-variable significative pour CL_t et V_2 . L'âge est une co-variable significative pour CL_3 et V_3 . L'ajout de la parenté pour V_2 et V_3 au modèle a amélioré la qualité de l'ajustement du modèle. Les paramètres V_1 et CL_2 sont indépendants des facteurs physiologiques étudiés.

Mots clés : Pharmacocinétique, population, co-variables, propofol, chien.

ABSTRACT

The variability of plasma concentrations measured during general anesthesia with propofol is directly related to inter-animal variability of its pharmacokinetics. The objective of this study was to characterize the pharmacokinetics of propofol and to investigate the effects of demographic variables on the pharmacokinetic parameters. Dogs ($n = 44$) that participated in this study were anesthetized with propofol at 6 months ($n = 29$), 12 ($n = 21$) and/or 24 months ($n = 35$). Anesthesia was induced with propofol (average dose of 5 mg) and maintained with an infusion (initial rate of 360 mg/kg/h). Infusion adjustment and bolus doses were performed if required by the behavior of the animal. A stratified randomization of both sexes on two premedications groups [acepromazine (0.05 mg /kg I.M) or Acepromazine (0.05 mg /kg I.M) and butorphanol (0.1 mg /kg IM)]. Blood samples were collected from $t = 0$ to $t = 300$ minutes or more. A total of 1339 samples were analyzed. A 3-compartment mamillary model showed good predictive performances. The average values of CL_t , V_1 , CL_2 , V_2 , CL_3 and V_3 were 0.65 L/min (SD=0.24), 2.6 L (SD=2.04), 2.24 L/min (1.43), 9.6 L (SD=7.49), 0.42 L/min (SD=0.199), 46.4 L (SD=40.6) respectively. The pharmacokinetic parameters obtained showed a large inter-individual variability, in particular CL_2 , V_1 , V_2 and V_3 . Adding to the model the covariates weight to CL_t and V_2 , age to CL_3 and V_3 , and kinship to V_2 and V_3 to the model to improved the performance and the quality of adjustment. Therefore, V_1 and CL_2 are constant parameters in this population.

Key words: pharmacokinetics, population, covariates, propofol, dog.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xiii
Liste des équations	xvii
Liste des sigles et des abréviations	xix
Remerciements	xxiii
Chapitre 1 :Avant-propos.....	1
Chapitre 2 : Recension bibliographique	4
1. Principes généraux de pharmacologie	5
1.1. Définitions et divisions.....	5
1.2. Historique et origine des médicaments	5
1.3. Formes médicamenteuses	7
1.3.1. Solubilité	7
1.3.2. Hydrophile / Lipophile	8
1.3.3. Sels	8
1.3.4. Stabilité	8
1.3.5. Ionisation et pKa	8
1.4. Effets désirables et effets indésirables des médicaments.....	9
2. Principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie	10
2.1. Pharmacodynamie	10
2.1.1. Récepteur	10
2.1.2. Agonistes.....	11
2.1.3. Antagonistes	12
2.1.4. Mesure de l'interaction médicament-récepteur	13
2.1.5. Relation concentration-effet	14
2.2. Pharmacocinétique	15
2.2.1. Libération et dissolution	16
2.2.2. Absorption	16
2.2.2.1. Diffusion passive	17
2.2.2.2. Transport actif.....	17

2.2.2.3. Diffusion facilitée	17
2.2.2.4. Constante d'absorption	18
2.2.2.5. Biodisponibilité	18
2.2.3. Distribution	20
2.2.3.1. Le volume de distribution initial	21
2.2.3.2. Volume de distribution à l'état d'équilibre.....	21
2.2.3.3. Le volume de distribution à l'état de pseudo-équilibre	22
2.2.4. Élimination	24
2.2.4.1. Excrétion	24
2.2.4.2. Métabolisme	25
2.2.4.2.1. Réactions d'oxydoréduction	25
2.2.4.2.2. Réactions de conjugaison	26
2.2.4.3. La clairance	26
2.2.4.4. Temps de demi-vie.....	28
2.2.5. Modèles mathématique de pharmacocinétique	29
2.2.6. Analyse compartimentale pharmacocinétique.....	35
2.2.6.1. Analyse compartimentale individuelle	35
2.2.6.2. Analyse pharmacocinétique de population	37
2.2.6.2.1. Méthodes à deux étapes	37
2.2.6.2.2. Analyse de population proprement dite.....	37
3. Pharmacologie du propofol	39
3.1. Structure et propriétés physico-chimiques du propofol	39
3.2. Propriétés pharmacocinétiques du propofol et facteurs de variation	40
3.2.1. Variation des concentrations plasmatiques en fonction du schéma d'administration.....	40
3.2.2. Absorption	41
3.2.3. Distribution	41
3.2.3.1. Composition corporelle	42
3.2.3.1.1. Race.....	42
3.2.3.1.2. Age	42
3.2.3.1.3. Poids vif.....	43
3.2.3.1.4. Sexe.....	44
3.2.3.2. Fixation aux protéines plasmatiques	44
3.2.3.3. Fixation aux érythrocytes.....	45

3.2.3.4. Débit sanguin régional	46
3.2.4. Métabolisme	46
3.2.4.1. Espèce	46
3.2.4.2. Age	49
3.2.4.3. Sexe	50
3.2.4.4. Poids vif	51
3.2.5. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique	52
3.3. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques du propofol.....	53
3.3.1. Récepteurs ciblés par le propofol	53
3.3.2. Action du propofol sur le système nerveux central et ses conséquences.....	54
3.3.3. Conséquences cardiovasculaires	54
3.3.4. Conséquences respiratoires.....	55
3.4. Propriétés pharmacodynamiques : relation concentration-effet et ses facteurs de variation	56
3.4.1. Sexe	56
3.4.2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique	57
4. Hypothèse et objectifs de cette étude.....	58
4.1. Problématique	58
4.2. Hypothèse	58
4.3. Objectifs	58
Chapitre 3 : Matériel et méthodes.....	59
1. Matériel.....	60
1.1. Description de la population.....	60
1.2. Conditions et procédures de réalisation de l'étude	60
1.2.1. Prémédication.....	60
1.2.2. Induction et maintien de l'anesthésie	60
1.2.3. Échantillonnage sanguin	61
1.2.4. Quantification du propofol	61
2. Méthodes.....	62
2.1. Analyse pharmacocinétique compartimentale de population	62
2.1.1. Présentation de ADAPT 5.....	62
2.1.2. Algorithme d'estimation MLEM.....	63
2.2. Analyse exploratoire et identification des co-variables potentielles.....	66

2.3. Analyse pharmacocinétique avec le modèle de population avec co-variables	66
CHAPITRE 4 : Résultats.....	68
1. Variation temporelle des concentrations	69
2. Analyses avec les modèles de population de base	69
2.1. Comparaison des qualités d'ajustement des modèles pharmacocinétiques employés dans cette étude.....	69
2.2. Analyse des résidus standardisés.....	71
2.3. Estimés des paramètres pharmacocinétiques du modèle de population à 3 compartiments	72
3. Analyse exploratoire et identification des co-variables potentielles.....	73
3.1. Poids vif.....	73
3.1.1. Clairance totale	73
3.1.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide	74
3.1.3. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration lente.....	74
3.1.4. Volume de distribution du compartiment central.....	75
3.1.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide	76
3.1.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente.....	76
3.2. Âge	77
3.2.1. Clairance totale	77
3.2.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide	78
3.2.3. Clairance de distribution avec compartiment périphérique à équilibration lente.....	79
3.2.4. Volume de distribution du compartiment central.....	80
3.2.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide	81
3.2.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente.....	82
3.3. Sexe	83
3.3.1. Clairance totale	83
3.3.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide	84

3.3.3. Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration lente	85
3.3.4. Volume de distribution du compartiment central	86
3.3.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide	87
3.3.6. Volume de distribution périphérique dans le compartiment à équilibration lente.....	88
3.4. Généalogie	89
3.4.1. Clairance totale	89
3.4.2. Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration rapide	90
3.4.3. Clairance de distribution avec compartiment à équilibration lente.....	91
3.4.4. Volume de distribution du compartiment central.....	92
3.4.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide	93
3.4.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente.....	94
3.5. Prémédication.....	95
3.5.1. Clairance totale	96
3.5.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide	97
3.5.3. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration lente.....	98
3.5.4. Volume de distribution du compartiment central.....	99
3.5.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide	100
3.5.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente.....	101
4. Analyse avec le modèle pharmacocinétique de population avec co-variables	102
4.1. Ajustement au modèle pharmacocinétique	102
4.2. Profils pharmacocinétiques individuels du modèle de base versus le modèle avec co-variables.....	103
4.2.1. Analyse des valeurs résiduelles standardisées	104
4.2.2. Effet des co-variables sur la variabilité interindividuelle des paramètres PK.....	105
4.2.2.1. Poids vif	105

4.2.2.2. Âge	105
4.2.2.3. Parenté.....	106
chapitre 5 : Discussion générale	107
chapitre 6 : Conclusion.....	115
Bibliographie	117
Appendice 1	xxv
1. graphiques des modèles de base à 2 compartiments vs. à 3 compartiments.....	xxv
2. Graphiques modèles de base à 3 compartiments vs. modèle avec co- variables	xxxvi

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Formules de calcul et caractéristiques des différents types de volumes de distribution d'un système pharmacocinétique	22
Tableau II : Avantages et inconvénients de la modélisation de population.....	38
Tableau III : Statistiques descriptives des doses d'induction administrées aux chiens en fonction de l'âge et du sexe.....	61
Tableau IV : Valeurs des critères de qualité d'ajustement d'Akaike et Bayésien de Schwarz des modèles pharmacocinétiques de population employés dans cette étude.....	71
Tableau V : Paramètres estimés du modèle pharmacocinétique de base à 3 compartiments de population du propofol chez le chien, précision des estimations et variabilité inter-individuelle.....	72
Tableau VI : Statistiques descriptives du poids vifs chez les 3 groupes d'âge.....	73
Tableau VII : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol, en fonction de l'âge des chiens d'expérience.....	77
Tableau VIII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens d'expérience	78
Tableau IX : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens d'expérience.....	79
Tableau X : Statistiques descriptives du volume central du propofol en fonction de l'âge des chiens d'expérience.....	80
Tableau XI : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens d'expérience	82
Tableau XII : Statistiques descriptives du volume de distribution du compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	82
Tableau XIII : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience	83
Tableau XIV : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	84
Tableau XV : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience	85

Tableau XVI : Statistiques descriptives du volume central du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience	86
Tableau XVII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience	87
Tableau XVIII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience	88
Tableau XIX : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	90
Tableau XX : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience	91
Tableau XXI : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience	92
Tableau XXII : Statistiques descriptives du volume central du propofol dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	93
Tableau XXIII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	94
Tableau XXIV : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	95
Tableau XXV : Effectif d'individus pour chaque groupe de prémédication en fonction de l'âge	96
Tableau XXVI : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des animaux d'expérience et de la prémédication reçue	96
Tableau XXVII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des animaux d'expérience et de la prémédication reçue.	97
Tableau XXVIII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	98

Tableau XXIX : Statistiques descriptives du volume central du propofol chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	99
Tableau XXX : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	100
Tableau XXXI : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience.....	101
Tableau XXXII : Sommaire des relations significatives obtenues dans l'analyse exploratoire qui a porté sur les résultats du modèle de base à 3 compartiments et sur les résultats des modèles avec co-variables testés.....	102
Tableau XXXIII : Estimés des paramètres du modèle avec co-variables	103
Tableau XXXIV : Précision de l'estimation des co-variables.....	104

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Relation concentration-effet d'un agoniste partiel, démontrant l'existence de plusieurs conformations chimiques actives (Golan, 2008b).....	11
Figure 2. Relation concentration-effet d'un agoniste en présence d'un antagoniste compétitif (Golan, 2008b).....	12
Figure 3. Relation concentration-effet d'un agoniste en présence d'un antagoniste non compétitif (Golan, 2008b).....	12
Figure 4. Schéma de réaction décrivant la relation entre la puissance et l'efficacité d'un agoniste	13
Figure 5 . Relation hyperbolique entre l'exposition au médicament et l'effet observé.....	14
Figure 6 . Schéma illustrant les trapèzes pour le calcul de la surface sous la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques lors d'une administration extra-vasculaire	19
Figure 7. Principe général d'un modèle pharmacocinétique	29
Figure 8. Exemple d'un modèle mamillaire à n-compartiments	30
Figure 9. Exemple d'une modèle caténaire avec n-compartiments.....	31
Figure 10. Schématisation d'un modèle mamillaire à un compartiment	31
Figure 11. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle mono compartimental ouvert avec un compartiment pour administration extravasculaire	32
Figure 12. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle bi-compartimental ouvert pour administration I.V.....	33
Figure 13. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle à trois compartiments pour administration I.V.....	33
Figure 14. Vitesse de transfert d'un substrat en fonction de sa concentration, par un système transport de type Michaelis-Menten	34
Figure 15. Structure chimique du Propofol	39
Figure 16. Schéma des réactions de biotransformation du propofol chez le chien.....	47
Figure 17. Modèle mamillaire de population à 2 compartiments avec ses équations différentielles respectives.....	64
Figure 18. Modèle mamillaire de population à 3 compartiments avec ses équations différentielles respectives.....	64
Figure 19. Évolution temporelle des concentrations plasmatiques de propofol chez des chiens âgés de 6, 12 et 24 mois	69

Figure 20. Concentrations plasmatiques observées de propofol en fonction des concentrations prédites pour chaque individu, conditionnellement aux modèles pharmacocinétiques de population de base à 2 (gauche) et à 3 compartiments (droite).....	70
Figure 21. Concentrations observées vs. concentrations prédites par les modèles de population de base à 2 compartiments (panneau de droite) et 3 compartiments (panneau de gauche).....	71
Figure 22. Distribution des résidus standardisés en fonction du temps de prélèvement des modèles pharmacocinétiques de base à 2 (gauche) et à 3 compartiments (droite).....	72
Figure 23. Distribution de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des chiens employés dans l'expérience	78
Figure 24. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	79
Figure 25. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	80
Figure 26. Distribution du volume de distribution central du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	81
Figure 27. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	81
Figure 28. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude.....	83
Figure 29. Distribution de la clairance totale du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	84
Figure 30. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	85
Figure 31. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude.....	86
Figure 32. Distribution du volume central du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	87
Figure 33. Distribution du volume de distribution du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	88

Figure 34. Distribution du volume de distribution du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude.....	89
Figure 35. Distribution de la clairance totale du propofol chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	90
Figure 36. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	91
Figure 37. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	92
Figure 38. Distribution du volume de distribution central du propofol chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	93
Figure 39. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	94
Figure 40. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude	95
Figure 41. Clairance systémique du propofol en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois	73
Figure 42. Clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 et 24 mois.....	74
Figure 43. Clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois.....	75
Figure 44. Volume de distribution du propofol dans le compartiment central en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois	75
Figure 45. Volume de distribution du propofol dans le compartiment périphérique à équilibration rapide en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois	76
Figure 46. Volume de distribution du propofol dans le compartiment périphérique à équilibration lente en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois	77
Figure 47. Distribution de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude et de la prémédication reçue.....	96

Figure 48. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens.....	97
Figure 49. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens.....	98
Figure 50. Distribution du volume de distribution central du propofol dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens.....	99
Figure 51. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens.....	100
Figure 52. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge	101
Figure 53. Concentrations observées vs. Concentrations prédites par les modèles de population avec co-variables	103
Figure 54. Résidus standardisés vs. concentrations prédites du modèle mamillaire à trois compartiments avec co-variables	105
Figure 55. Variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques du modèle de base à 3 compartiments et du modèle avec co-variables	106

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1 : Équation d'Henderson-Hasselbach pour une base faible	9
Équation 2 : Équation d'Henderson-Hasselbach pour un acide faible	9
Équation 3 : Formule de calcul de l'indice thérapeutique.....	10
Équation 4 : Formule illustrant la relation entre la proportion de récepteurs occupés et la concentration de ligands	14
Équation 5: Équation de Hill	15
Équation 6 : Première loi de Fick.....	17
Équation 7 : Formule de la biodisponibilité d'un principe actif.....	19
Équation 8: Formule de calcul d'un trapèze linéaire	19
Équation 9 : Formule de calcul d'un trapèze logarithmique	19
Équation 10 : Formule générale du volume de distribution	21
Équation 11. Formule définissant la clairance systémique d'un principe actif.	27
Équation 12 : Formule exprimant la clairance systémique en fonction du coefficient d'extraction et du débit sanguin d'un organe donné	27
Équation 13 : Principe d'additivité de la clairance d'élimination	27
Équation 14 : Formule de Calcul de la dose d'entretien	28
Équation 15 : Formule de calcul du temps de demi-vie d'élimination à partir de la pente de la phase terminale	28
Équation 16 : Formule exprimant le temps de demi-vie d'élimination en fonction du volume centrale et la clairance d'élimination.	28
Équation 17: Formule décrivant la variation de la quantité d'un principe actif dans un modèle mamillaire à un compartiment	32
Équation 18: Formule décrivant la variation de la quantité d'un principe actif dans un compartiment.....	32
Équation 19 : Formule décrivant la variation temporelle des concentrations plasmatiques.....	32
Équation 20 : Équation d'une vitesse de transfert du type Michaelis-Menten	34
Équation 21 : Formule décrivant la variation de la quantité de principe actif dans un système compartimental	35
Équation 22 : Modèle statistique de la régression non linéaire.....	36
Équation 23: Formule décrivant la variation de la quantité de principe actif dans un système compartimental	36
Équation 24: Équation décrivant la réponse obtenue dans un modèle de population.....	37

Équation 25 : Formule définissant une relation allométrique entre deux variables continues	51
Équation 26 : Formule de la concentration efficace lors de perfusion à débit constant	58
Équation 27 : Formule du critère d'Akaike.....	65
Équation 28 : Formule du critère d'information bayésien de Schwarz	65

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

Ace :	Acépromazine
ACh :	Acétylcholine
AIC :	Critère d'Akaike (de l'anglais « <i>Akaike information criterion</i> »)
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdien
ATP _{ase} :	Adénosine-triphosphate hydrolase
AUC :	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (de l'anglais « <i>area under the curve</i> »)
AUC _{inf} :	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps du dernier temps de prélèvement jusqu'à l'infini (de l'anglais « <i>area under the curve</i> »)
AUMC	Air sous la courbe du premier moment statistique
BIC :	Critère bayésien de Schwartz (de l'anglais « <i>Bayesian information criterion</i> »)
BIS :	Index bi-spectral
But :	Butorphanol
C ₁ , C ₂ :	Concentrations de principe actif dans 2 compartiments interposés par une membrane biologique
C _A :	Concentration artérielle du principe actif
C _{ss} :	Concentration efficace
CL ₂ :	Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration rapide
CL ₃ :	Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration lente
CL _t :	Clairance totale
CL _D :	Clairance de distribution
CL _{int} :	Clairance intrinsèque
Cp :	Concentration plasmatique
C _v :	Concentration veineuse du principe actif
CYP :	Cytochrome P-450
Da :	Dalton (unité de masse atomique)

dx/dt :	Vitesse instantanée de transfert d'un principe actif présent dans un compartiment d'un système pharmacocinétique
ED_{50} :	Dose qui entraîne une réponse thérapeutique chez 50% de la population
E.V.	Extravasculaire
EC_{50} :	Concentration nécessaire pour avoir 50% de l'effet maximum
E_{max} :	Effet maximum produit par un principe actif
E_x :	Coefficient d'extraction du principe actif par l'organe émonctoire X
F :	Biodisponibilité absolue
F_{REL} :	Biodisponibilité relative
$GABA_A$:	Neurotransmetteur gabaergique
I.M.	Intramusculaire
IT :	Indice thérapeutique
ITS :	Méthode itérative à deux étapes (de l'anglais « itérative two stage »)
I.V.	Intra-vasculaire
JC	Jésus Christ
k_a :	Constante d'absorption
kDa	Kilo Dalton
K_e :	Constante d'élimination
K_m :	Constante de Michaelis-Menten. C'est une constante qui caractérise une réaction enzymatique. C'est la concentration en substrat pour laquelle la vitesse de la réaction est à la moitié de la vitesse maximale.
k_{off} :	Constante de dissociation
k_{on} :	Constante d'association
K_p :	Coefficient de partage
k_α :	Constante d'activation
k_β :	Constante de désactivation
LADMER :	Libération, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, réponse pharmacologique
log-P :	Coefficient de partage octanol/eau, après transformation logarithmique.

MLEM :	Maximum de Vraisemblance avec Maximisation de l'Espérance (de l'anglais « <i>Maximum likelihood expectation maximization</i> »)
MRT :	Temps moyen de résidence (de l'anglais « Mean residence time »)
M1 :	Récepteur muscarinique
NMDA :	N-méthyl-D-aspartate
Log P :	Coefficient de partage octanol/eau
p :	Valeur du p statistique
P.A. :	Principe actif
PD :	Pharmacodynamique
PK :	Pharmacocinétique
<i>perf</i> :	Perfusion
pKa :	Il est calculé à partir de la constante de dissolution d'un acide ($pka = -\log ka$). Elle permet la détermination e la force d'un acide
Qté :	Quantité
SAS :	Statistics Analysis system
S.D. :	Ecart type (de l'anglais « <i>standard deviation</i> »)
S.E.M. :	Erreur type (de l'anglais « <i>standard error of the mean</i> »)
STS :	Méthode à eux étapes (de l'anglais « standard two stage »)
<i>t</i> :	Temps
$t_{1/2}$:	Temps de demi-vie
TD ₅₀ :	Dose qui entraîne une réponse toxique chez 50% de la population
UGT :	Uridine glucuronyltransférase
<i>V</i> :	Volume de distribution
<i>V_C</i> :	Volume de distribution au temps zéro
<i>V_{MAX}</i> :	Vitesse maximale de transfert
<i>V_{SS}</i> :	Volume de distribution à l'état stationnaire
<i>V_T</i> :	Vitesse de transfert
<i>V_Z</i> :	Volume de distribution terminal à l'état pseudo-stationnaire, calculé à partir

de la pente terminale

X :	Quantité de principe actif à l'instant t
X_A :	Quantité de principe actif dans le compartiment d'absorption
X_0 :	Quantité de principe actif à l'instant t_0
ε :	Terme d'erreur aléatoire résiduelle
η :	Terme de variabilité d'un hyperparamètre pharmacocinétique
θ :	Terme de tendance centrale d'un hyperparamètre pharmacocinétique
λ_z	Pente terminale de diminution des concentrations plasmatiques d'un principe actif en fonction du temps
τ :	Terme de périodicité d'un schéma posologique réitéré

REMERCIEMENTS

Je remercie le professeur Francis Beaudry ainsi que le professeur Marie-Odile Benoit-Biancamano d'avoir accepté de juger mon mémoire de maîtrise.

Je remercie mon directeur de recherche le professeur Jérôme del Castillo. Je lui exprime toute ma sympathie pour avoir encadré mes travaux et toute ma reconnaissance pour les conseils prodigués. Egalement, merci de m'avoir offert la chance de vivre l'expérience de l'enseignement.

Je remercie le professeur Eric Troncy de m'avoir offert la chance de participer à un des ses projets de recherche. Merci également d'avoir été membre de mon comité conseil.

Je remercie le professeur Sophie Cuveliez de nous avoir fourni les données de ce projet. Merci également d'avoir été membre de mon comité conseil.

Je remercie infiniment mes parents qui m'ont apporté leur soutien de tous les jours. Merci de m'avoir donné la liberté nécessaire à mon épanouissement. Que ce mémoire témoigne de mon respect et de tout mon amour. J'aurais aimé vous rendre encore plus fier mais. Il arrive dans vie qu'on fasse de mauvais choix j'espère pouvoir surmonter cela ...

Je remercie ma petite sœur Yosr, qui m'a toujours été d'un soutien inconditionnel. Je te souhaite beaucoup de réussite dans tes études. Je t'aime très fort.

Je remercie mon chéri, Emin, pour la patience dont il a fait preuve à mon égard durant ces deux années. Le meilleur reste à venir. En témoignage de mon respect et de tout mon amour.

Je remercie ma tante Fifi, ma cousine Amel et mon oncle Jobjob pour leur soutien durant toutes ces années. Merci pour tout l'intérêt que vous portez à mon parcours.

Je remercie Gilles et Nicole Casavant, mes parents du Québec, pour leur amitié qui m'est si chère. Je ne saurais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous faites pour moi.

Enfin, je tiens à remercier le gouvernement Tunisien de m'avoir offert une bourse d'études.

CHAPITRE 1 :AVANT-PROPOS

En médecine vétérinaire, l'objectif principal de la mise en place d'un protocole anesthésique est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse permettant ainsi au médecin vétérinaire d'exécuter un acte médical. Elle protège également le clinicien d'une éventuelle réaction agressive que l'animal manifesterait à cause de la douleur. Un protocole anesthésique équilibré doit répondre aux quatre qualités essentielles à la réalisation de l'anesthésie générale qui sont : narcose, myorelaxation, analgésie et sécurité. Dans la pratique clinique, la profondeur de l'anesthésie peut être définie comme étant l'absence de réponse à un stimulus nociceptif. La prise en charge anesthésique d'un patient est un processus qui s'appuie sur l'expérience de l'anesthésiste, car en médecine vétérinaire contrairement à la médecine humaine, le recours aux moyens directs d'évaluation du niveau de conscience du patient durant la manipulation n'est pas accessible à tous les praticiens. La décision pour le niveau initial de conscience en anesthésie est généralement faite en utilisant les posologies recommandées sur une base de calcul à partir du poids vif. La profondeur de l'anesthésie est la réponse pharmacologique obtenue suite à l'obtention de concentration plasmatique efficace en principe actif. Cette dernière est sujette à beaucoup de variabilité interindividuelle. De nos jours, plusieurs études portent sur la variabilité de l'effet pharmacologique observé. Cette variabilité peut être d'ordre pharmacodynamique à savoir une différence de sensibilité des récepteurs au médicament et/ou une différence dans le devenir du principe actif dans l'organisme. Les caractéristiques physiologiques (âge, sexe, ethnicité, débit sanguin, index de masse corporelle, activité enzymatique...), les caractéristiques pathologiques (obésité, atteinte rénale, atteinte hépatique, trouble de l'équilibre acido-basique) et les propriétés physico-chimiques du principe actif influencent sa pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie d'un principe actif. Par conséquent, il s'avère indispensable de maîtriser cette variabilité inter-animale qui pourrait aggraver la morbidité-mortalité anesthésique ou encore l'inefficacité de celle-ci.

En pratique vétérinaire, le propofol (2-6-di-isopropyl-phénol) est devenu l'agent anesthésique de choix pour une induction de l'anesthésie suivie d'un entretien avec une perfusion. Le propofol procure une sédation, une narcose et une myorelaxation dose dépendante. En dépit de sa large fixation aux érythrocytes, les processus de pharmacocinétiques de distribution et d'élimination du propofol sont rapides. Ainsi, l'effet recherché est obtenu rapidement avec des phénomènes d'accumulation très peu marqués. Ceci impliquera un réveil rapide. Au cours d'une anesthésie, il arrive que l'animal se réveille ceci dénote une gestion inefficace de la douleur associée aux manipulations mais également une anesthésie inadéquate. En effet, la principale limite de l'anesthésie I.V. est la variabilité de l'effet observé. La variabilité de la réponse anesthésique est importante à prendre en considération puisqu'un sous-dosage peut se traduire par le réveil inopiné de l'animal, un surdosage par la survenue d'effets secondaires et des réveils prolongés.

La modélisation mathématique est un outil indispensable pour la description des différents processus pharmacocinétiques. Cette approche permet de transformer les informations obtenues dans des conditions expérimentales ou cliniques en paramètres pharmacocinétiques. La pharmacocinétique de population permet d'analyser globalement les données obtenues sur un ensemble d'individus sans identifier chacun des sujets, ni négliger la variabilité entre les individus. Ces méthodes estiment la moyenne et la variance

des paramètres du modèle, la forme de la distribution statistique et étudient la variabilité sur chacun des paramètres en incorporant dans le modèle des co-variables. Enfin la pharmacocinétique de population est une étape préalable indispensable à l'utilisation des estimateurs Bayésiens qui permettront de déterminer les paramètres pharmacocinétiques individuels d'un sujet dans un contexte clinique. Les estimations des paramètres seront utilisées par la suite pour mettre en place un schéma thérapeutique spécifique au patient. Ce qui nous permettra d'individualiser les schémas d'administration en tenant compte des caractéristiques du patient afin d'éviter de tomber dans des situations de sous-dosage/inefficacité et surdosage/toxicité.

L'étude rapportée dans le présent mémoire a pour but d'amener une meilleure compréhension de la pharmacocinétique du propofol administré par voie I.V. et ses facteurs de variation chez une population de chiens âgés de 6, 12 et 24 mois.

Ce travail sera composé d'un chapitre consacré à la description des méthodes analytiques utilisées pour le traitement de nos données. Suite à quoi un chapitre présentera les résultats de la recherche. Seront enchaînées par la suite une discussion et une conclusion dans laquelle des perspectives de poursuite du projet seront énoncées.

CHAPITRE 2 : RECENSION BIBLIOGRAPHIQUE

1. Principes généraux de pharmacologie

1.1. Définitions et divisions

La pharmacologie vient du grec *pharmacon*, signifie à la fois poison et remède. Au sens large du terme, la pharmacologie est la science qui étudie le médicament sous tous ses aspects. On peut aussi définir la pharmacologie comme étant la science des interactions entre le médicament et les organismes vivants ou, encore, la science qui étudie l'efficacité des médicaments ou des produits susceptibles de le devenir (ADOLPHE et coll., 2005). Ces substances chimiques sont administrées pour obtenir un effet thérapeutique bénéfique sur certains processus physiologiques ou pour leurs effets toxiques sur les parasites infectant le patient. La pharmacologie englobe plusieurs disciplines à savoir (ADOLPHE et coll., 2005) : la pharmacie (l'art de préparer les médicaments), la pharmacographie (l'art de prescrire et de formuler), la pharmacognosie (l'étude des drogues telles que la nature nous les fournit), la pharmacodynamie (la recherche par l'étude expérimentale de l'action qu'exerce les médicaments sur l'organisme vivant), la pharmacocinétique (l'étude quantitative des phases du devenir d'un médicament dans l'organisme) et la toxicologie (l'étude des effets indésirables des xénobiotiques sur les organismes vivants).

La pharmacologie a des relations réciproques avec d'autres disciplines comme la chimie, la biochimie et la physiologie. Elle aboutit à la thérapeutique médicamenteuse (ADOLPHE et coll., 2005).

Les champs d'applications de la pharmacologie se sont élargis. La pharmacologie est devenue une science transversale. Science des interactions entre le médicament et les organismes vivants, la pharmacologie s'est étendue à l'étude de l'efficacité et de la sécurité des médicaments depuis l'échelon du génome, de la cellule, de l'individu jusqu'à celui des populations (Katzung et coll., 2009).

1.2. Historique et origine des médicaments

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». Le terme médicament a été introduit dans la langue française au début du XIV^{ème} siècle (ADOLPHE et coll., 2005)

La naissance de l'art de guérir a vu le jour depuis la préhistoire. Les premiers guérisseurs étaient des sorciers et des religieux qui procédaient par des gestes et des incarnations. La plus vieille pharmacopée est représentée par une tablette sumérienne gravée au III^{ème} millénaire avant JC. Celle ci comprend des substances de diverses origines.

D'autres documents d'origine égyptienne ont vu le jour notamment le papyrus Ebers (1314 avant JC) qui fut le premier papyrus égyptien comprenant la description de plus de 700 drogues ainsi que leurs indications(André-Pontier, 1900). Egalement le papyrus d'Edwin Smith écrit aux alentours de 1500 avant JC. Durant cette période la médecine et la pharmacie sont confondues. Ainsi les médecins faisaient office à la fois de médecins chirurgiens et de pharmaciens(André-Pontier, 1900).

Durant la Grèce antique, vers la fin du V^{ème} siècle avant J.C, la pharmacologie a connu une grande avancée avec Hippocrate, père de la médecine. Il est à la base de la médecine allopathique (médecine classique) ainsi que Dioscoride, un des fondateurs de la pharmacie. Dioscoride a écrit cinq livres sur les plantes médicinales durant l'Antiquité. Son traité le plus connu s'intitule « *Materia Medica* ». Durant le moyen âge, vint la pharmacie galénique avec Galien (Claudius Galenus), médecin d'origine(André-Pontier, 1900). Sa pharmacologie est inspirée de celle d'Hippocrate et de Dioscoride. Ce dernier a préconisé l'association de médicaments pour traiter le maximum de pathologie.

Durant la période médiévale, et chez les arabes (Rhazés, Avicenne, Mesué le jeune) ainsi que leurs successeurs (école de Salerne), et jusqu'au XVI^{ème} siècle la pharmacie reste étroitement liée à la médecine. Elle s'identifie à la préparation et la composition des médicaments (Préat, 2006). La séparation de la pharmacie et de la médecine fût effective en terre d'islam dès le IX^{ème} siècle et en Europe vers le XII^{ème} siècle. Les traités de pharmacie reflètent cette situation(Préat, 2006). En effet, ils constituent des chapitres ou des appendices des traités de médecine. Ils comportent les formules et le mode de préparation des médicaments cités. Parmi les antidotaires les plus connus celui de Nicolas le Myrepsé rédigé en grec dans la seconde moitié du XIII^{ème} siècle. Il est resté l'ouvrage de référence des apothicaires pendant trois siècles de suite (Préat, 2006). D'autres ouvrages bien connus comme celui de Jacques Dubois (traducteur de Mesué le jeune). Également le dispensaire de Valerius Cordus, l'antidotaire de Jean Renou et la pharmacopée de Laurent Joubert qui présente la classification des médicaments selon leur mode d'emploi et leurs applications. Dans toutes ces œuvres, il y a confusion entre la préparation des médicaments « Pharmacie galénique » et « la pharmacognosie » qui est la connaissance des matières premières. Durant, le XVI^{ème} siècle et le XVII^{ème} Paracelse et Van Helmont ont opposé la médecine galénique à son corollaire la chimie(Préat, 2006). Ainsi, avec Paracelse, les fondations de la médecine se définit comme suit : la philosophie (correspondant aux sciences naturelles comme la botanique), l'astronomie (avec des correspondances entre les astres et les éléments du corps), les vertus (qualités propres à la personnalité du médecin) et enfin la chimie issue de l'alchimie qui est liée aux substances dont le déséquilibre dans l'organisme est à l'origine des maladies. Avec Paracelse un nouveau concept de la « quintessence » qui préconise l'extraction, ce qui va renvoyer aux teintures et aux produits de distillation aux de composer et de mélanger les produits selon la théorie de Galien (André-Pontier, 1900). Dès lors l'histoire de la pharmacie a connu le clivage entre la pharmacie galénique (préparation et conservation des médicaments) et la pharmacie chimique (étude des éléments et des composés utilisés en thérapeutique) (André-Pontier, 1900; Préat, 2006). Ainsi Soubeiran, en 1836, son traité de pharmacie théorique et pratique distingue les médicaments simples des médicaments composés. Les premières molécules

biologiques ont vu le jour au XVIII^{ème} siècle. Durant le XIX^{ème} le développement de la pharmacie chimique continue son avancée grâce à Scheele, Balard, Courtois ainsi que plusieurs autres. La chimie de synthèse a débuté en 1850 avec la découverte des colorants azoïques. L'ère des antibiotiques s'ouvre avec la découverte de la pénicilline grâce à Sir Alexander Fleming en 1929. En 1935, Paul Ehrlich a découvert des propriétés antistreptococciques d'un colorant azoïque qui sera à l'origine de la naissance de la famille des sulfamides antibactériens. L'année 1930 est marquée par la découverte des neuroleptiques tranquillisants et des antihistaminiques. La synthèse des corticoïdes a été réalisée en France en 1960. Au début du XX^e siècle, il n'y avait qu'une douzaine de molécules chimiques avec une centaine de produits naturels alors qu'au début du XXI^e siècle, nous avons plusieurs centaines de molécules chimiques (Préat, 2006).

De nos jours, la semi synthèse occupe une place importante. Elle consiste à transformer une molécule précurseur d'origine naturelle en une molécule nouvelle de structure voisine. Durant ces dernières années des médicaments nouvellement apparus ont amélioré les possibilités thérapeutiques. D'autres ont été abandonnés au profit des successeurs plus actifs. Grâce au développement du génie génétique, de nouvelles méthodes de production industrielle de protéines à usage thérapeutique sont mises au point (ADOLPHE et coll., 2005).

Si le médicament est fait pour soigner, il est aussi, pour les pharmacologues comme pour tous les chercheurs en biologie, un formidable outil de recherche. Dans la plupart des cas on connaît le ou les mécanismes d'action des médicaments mis sur le marché. Ceux-ci constituent alors des outils précieux pour étudier des mécanismes moléculaires et cellulaires qu'ils modifient. Ils permettent de développer une recherche fondamentale explicative, le plus souvent, sans retombées thérapeutiques (ADOLPHE et coll., 2005).

1.3. Formes médicamenteuses

Le développement des formes galéniques s'appuie sur une discipline qui est la biopharmacie. Elle intègre la compréhension de la dissolution, de la stabilité et de la libération contrôlée ; les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La formulation d'une forme médicamenteuse implique l'association d'un principe actif avec un ou plusieurs excipients. La formulation obtenue conditionne la voie d'administration du principe actif à l'animal afin de conduire à l'effet thérapeutique recherché, pendant le temps souhaité (Barbour et Lipper, 2008).

Certaines caractéristiques du principe actif doivent être prises en considération lors de la formulation du médicament (Barbour et Lipper, 2008) :

1.3.1. Solubilité

La solubilité est un paramètre thermodynamique qui définit la quantité de matière de principe actif dissoute dans un solvant donné à l'équilibre, on parle alors de la « cinétique de la solubilité ». La solubilité est l'un des attributs physico-chimiques les plus

critiques et couramment étudié pour un principe actif donné. La variation temporelle de la quantité de médicament dans une solution est utilisée au profit des systèmes de délivrance des médicaments. Ainsi, la solubilité d'un composé vient influencer sa formulation, sa voie d'administration et son absorption(Barbour et Lipper, 2008).

1.3.2. Hydrophile / Lipophile

Le coefficient de partage ou encore de distribution (Log P ou Log D) est une mesure relative de la tendance d'une molécule à se distribuer entre les solvants hydrophile et lipophile. *In vivo*, la lipophilie est importante en biopharmaceutique car elle affecte la perméabilité et la distribution en regard des membranes biologiques. Elle peut être déterminée *in vitro* en calculant le coefficient de partage d'une molécule dans un mélange de solvant aqueux et de solvant organique (octanol). C'est-à-dire le rapport des concentrations respectives dans la phase organique et dans la phase aqueuse. En général on a recours au logarithme du coefficient P. Plus le Log P est élevé plus la molécule est lipophile(Barbour et Lipper, 2008).

1.3.3. Sels

A l'état solide, les substances médicamenteuses peuvent exister souvent sous multiples formes à savoir les sels (pour composés ionisables seulement), hydrates, polymorphes, co-cristaux ou des matériaux amorphes. La forme solide du composé affecte sa solubilité, son taux de dissolution, sa stabilité et son hygroscopie. Ceci a un impact sur la fabrication de ce dernier et ses performances cliniques. Ainsi les sels peuvent être utilisés pour augmenter la solubilité et améliorer la dissolution d'un principe actif (Barbour et Lipper, 2008).

1.3.4. Stabilité

La stabilité chimique d'un principe actif est un facteur important. Elle permet d'éviter la génération d'impuretés qui pourraient avoir une activité pharmacologique et / ou toxicologique. Elle prévient également l'apparition d'impuretés lors du stockage(Barbour et Lipper, 2008).

1.3.5. Ionisation et pKa

L'état d'ionisation dépend du pKa de la molécule et du pH du milieu. Le pKa est défini comme le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée. Seule la forme non ionisée d'un médicament (si elle est suffisamment liposoluble et de petite taille) est capable de passer la membrane cellulaire (Barbour et Lipper, 2008). La majorité des principes actifs sont des acides faibles ou des bases faibles qui sont en équilibre dans une solution entre la forme ionisées et la formes non ionisées. Le

rapport forme ionisée/non ionisée pour les bases et les acides faibles est défini par les équations d'Henderson-Hasselbach (Golan, 2008c) (Equation 1 et 2 respectivement).

Équation 1: Équation d'Henderson-Hasselbach pour une base faible

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

Équation 2 : Équation d'Henderson-Hasselbach pour un acide faible

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament, son rapport fraction ionisée / fraction non ionisée varie. Lorsqu'un acide faible se trouve dans un pH alcalin l'ionisation est importante, et donc une fraction ionisée plus grande, ce qui limitera le passage transmembranaire de ce principe actif. Au contraire, à pH acide, l'ionisation est faible, la fraction non ionisée plus importante, le médicament passera mieux les membranes cellulaires. Pour une base faible on observera l'inverse, à pH alcalin, l'ionisation est faible, le médicament passera bien les membranes cellulaires. Lorsque le pH du milieu est acide, l'ionisation de la base faible sera plus importante, d'où une fraction ionisée plus grande, le médicament aura de la difficulté à traverser les membranes cellulaires (Golan, 2008c).

Une gamme diverse de formes médicamenteuses et de systèmes de libération a été développée pour satisfaire les soins et le bien être animale.

1.4. Effets désirables et effets indésirables des médicaments

Outre les effets désirables des médicaments qui sont représentés par les effets thérapeutiques recherchés. On définit également les effets indésirables qui sont «des réactions nocives et non voulues à un médicament, qui se produisent aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ». Ce qui nous amène à définir La pharmacovigilance comme étant « l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ». Les effets indésirables des médicaments se manifestent à travers une symptomatologie très large et variée (Chazard et coll., 2009). C'est pour cela qu'en pharmacovigilance on a introduit le concept d'imputabilité. La démarche de l'imputabilité réside dans la détermination de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable chez un malade donné. Cette recherche se fait à travers un certain nombre de questions qui devront amener le médecin à conclure à l'existence d'une relation causale ou non (Haramburu et coll., 2002).

La fenêtre thérapeutique est représentée par l'ensemble des doses de médicaments (ou de concentrations) qui provoquent une réponse thérapeutique sans

effets indésirables chez une population donnée de patients. Ainsi, la prise de médicaments ayant une petite fenêtre thérapeutique doit être surveillée de près afin de maintenir des concentrations efficaces sans courir un risque d'apparition d'effets indésirables. La fenêtre thérapeutique peut être quantifiée en calculant l'indice thérapeutique (IT) (Equation 3). Le calcul de l'indice thérapeutique fournit un nombre qui quantifie de manière relative la marge de sécurité d'une drogue chez une population d'individus. Ainsi, un très grand IT reflète une large fenêtre thérapeutique ceci traduit un large écart entre la dose efficace (ou concentration efficace) et la dose toxique (ou concentration toxique). Au contraire, une petite valeur de IT reflète une fenêtre thérapeutique très étroite et par conséquent un faible écart entre la concentration toxique et la concentration efficace.

Équation 3 : Formule de calcul de l'indice thérapeutique

$$IT = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Légende : IT ; indice thérapeutique. TD_{50} ; dose qui entraîne une réponse toxique chez 50% de la population. ED_{50} ; dose qui entraîne une réponse thérapeutique efficace chez 50% de population.

2. Principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie

La réponse à l'introduction d'un xénobiotique dans l'organisme se fait en 2 phases: la phase pharmacocinétique, et la phase pharmacodynamique. Ces dénominations dérivent du mot grec « *pharmacon* » médicament, ou encore poison.

2.1. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments et de leurs mécanismes d'action. Elle s'intéresse à l'action du médicament sur l'organisme. Elle étudie la relation existant entre les concentrations plasmatiques et les effets thérapeutiques ou indésirables observés au cours du temps (Rowland et Tozer, 2011d).

2.1.1. Récepteur

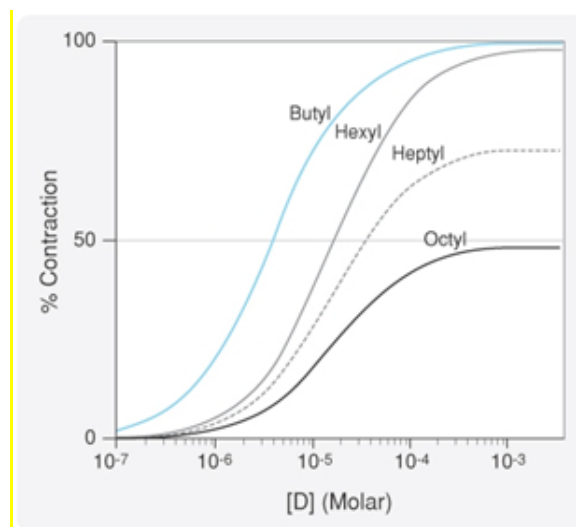
Un récepteur est le composant d'une cellule ou d'un organisme qui interagit avec un principe actif entraînant une chaîne d'événements aboutissant à l'observation d'un effet pharmacologique (Golan, 2008b). La population de récepteurs détermine la relation quantitative entre la dose ou la concentration de principe actif et l'effet pharmacologique observé. L'affinité de la liaison récepteur-principe actif détermine la concentration de principe actif nécessaire pour former un nombre de complexes actifs. Le nombre total de récepteurs peut limiter l'effet maximal qu'un principe actif peut produire (Katzung et coll., 2009). Aussi, les récepteurs sont responsables de la sélectivité d'action d'un principe actif.

La taille moléculaire, la forme et la charge électrique d'un médicament détermine à quelle affinité celui-ci se liera à un récepteur donné parmi la vaste gamme de sites de liaisons disponibles dans la cellule (Golan, 2008b). Ainsi, des modifications dans la structure chimique d'un médicament peuvent considérablement augmenter ou diminuer son affinité pour les différentes classes de récepteurs, avec comme résultat des modifications au niveau des effets thérapeutiques et toxiques (Katzung et coll., 2009). Les relations structure-activité sont souvent exploitées pour la fabrication des médicaments. Des modifications relativement mineures apportées à la structure du médicament peuvent potentiellement avoir pour résultats des profils thérapeutiques et/ou des propriétés pharmacocinétiques favorables (Katzung et coll., 2009).

2.1.2. Agonistes

Un agoniste est une substance qui se lie aux récepteurs, entraînant leur stabilisation en conformation active, ce qui aura pour conséquence la manifestation d'une réponse biologique. On peut citer différents types d'agonistes (Golan, 2008b). Un agoniste total, une fois fixé, va induire une réponse maximale en occupant la totalité ou une partie des récepteurs disponibles pour fixation. L'agoniste partiel, ne produit son effet qu'en absence de l'agoniste total. Une fois fixé sur le récepteur on aura une activation incomplète de la population des récepteurs ou l'apparition de plusieurs conformations actives du complexe ligand-récepteur (Figure 1). Avec l'agoniste partiel on n'observe pas d'effet maximal. Toutefois, en présence de l'agoniste total, l'agoniste partiel se comporte comme un agoniste-antagoniste compétitif mixte. Ainsi, les courbes concentration-effet des agonistes partiels ressemblent aux courbes générées par l'agoniste total en présence d'un antagoniste non compétitif (Figure 1). Enfin, l'agoniste inverse stabilise le récepteur dans son état inactif on aura ainsi une augmentation du nombre de récepteurs sous la conformation inactif, ce qui aura pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'agoniste total (Golan, 2008b).

Figure 1. Relation concentration-effet d'un agoniste partiel, démontrant l'existence de plusieurs conformations chimiques actives (Golan, 2008b)



2.1.3. Antagonistes

Un antagoniste est une substance qui bloque la réponse produite par un agoniste. Il interagit avec le récepteur ou d'autres composantes du mécanisme effecteur. Toutefois, il est dépourvu d'activité intrinsèque en absence de l'agoniste (Golan, 2008b). Ainsi on peut distinguer les antagonistes compétitifs et antagonistes non compétitifs. Un antagoniste compétitif produit une inhibition réversible qui peut être surmontée en augmentant la concentration de l'agoniste. La présence d'un antagoniste suscite un déplacement en parallèle à droite de la courbe concentration-effet de l'agoniste sans modification de son E_{\max} et de l' EC_{50} de l'agoniste (Figure 2). Ceci traduit une modification de la puissance mais l'efficacité demeure inchangée. Contrairement à l'agoniste, l'antagoniste compétitif n'active par le récepteur en se fixant (Golan, 2008b). Un antagoniste non compétitif se fixe de manière irréversible sur le récepteur, entraînant une inhibition irréversible, empêchant ainsi l'agoniste de produire un effet maximal. On aura pour conséquence une diminution de la concentration des récepteurs disponibles pour fixation et par conséquent une diminution de l'efficacité mais la puissance demeure inchangée (Figure 3) (Golan, 2008b).

Il faut noter qu'il existe d'autres types d'antagonistes à savoir les antagonistes chimiques et les antagonistes physiologiques. Les antagonistes chimiques inactivent directement l'agoniste par altération structurelle ou séquestration comme les anticorps monoclonaux. Les antagonistes physiologiques quant à eux ils activent des voies de signalisation opposées aux effets de l'agoniste total (Golan, 2008b).

Figure 2. Relation concentration-effet d'un agoniste en présence d'un antagoniste compétitif (Golan, 2008b).

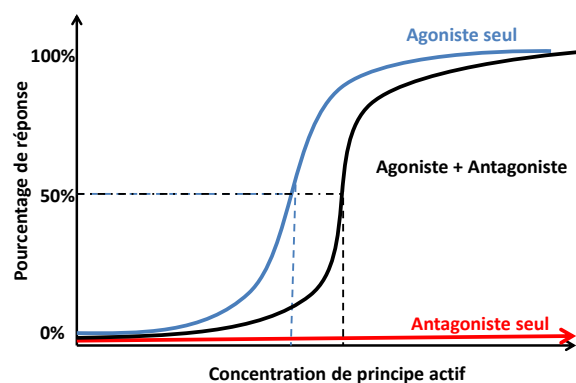
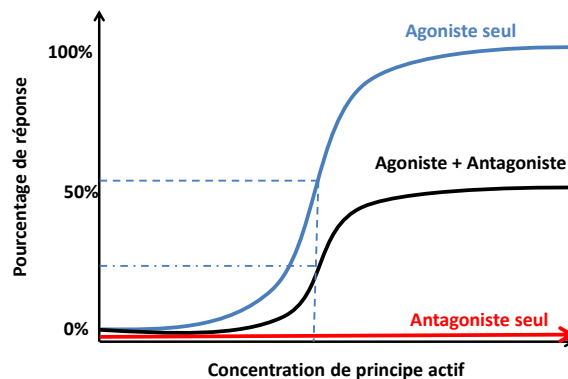


Figure 3. Relation concentration-effet d'un agoniste en présence d'un antagoniste non compétitif (Golan, 2008b).



2.1.4. Mesure de l'interaction médicament-récepteur

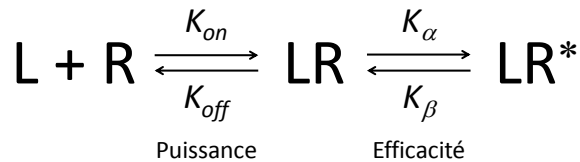
L'activation d'un seul récepteur dans l'organisme n'aura pas d'effets appréciables sur l'ensemble des organes étant donné le caractère pluricellulaire de l'organisme vivant. Ainsi, la réponse pharmacologique est la conséquence biologique de la fixation réversible d'une population de ligands sur une population de récepteurs (Golan, 2008b). A l'état d'équilibre les fractions des récepteurs libres et complexés dépendent de la constante de dissociation $K_d = K_{off}/K_{on}$ (Figure 4). Cette constante est une propriété intrinsèque du complexe ligand-récepteur. C'est un estimateur de la puissance d'un principe actif et donc de l'affinité ligand-récepteur. C'est la concentration de ligand nécessaire à l'obtention de 50% de l'effet maximal. Elle peut varier à la variation de température corporelle. Or, la température est un paramètre physiologique relativement, constant par conséquent K_d l'est aussi (Golan, 2008b). La constante de dissociation K_d est le rapport des constantes de vitesse d'activation K_α et la vitesse d'inactivation K_β . Le K_d est également à concentration à laquelle 50% des récepteurs sont occupés par le médicament (Golan, 2008b).

Ainsi, l'intensité de l'effet est proportionnelle à la quantité de récepteurs occupés par des ligands. Il est possible de quantifier le schéma de réaction par la loi d'action de masse. Sachant que la quantité de récepteurs disponibles pour fixation est constante, à une concentration donnée du ligand, on aura une saturation (Équation 4).

L'interaction d'un récepteur avec un agoniste va entraîner une stabilisation du récepteur sous forme active ; ce qui nous amène à parler de l'efficacité de l'agoniste, appréciée par le ratio k_β/k_α (Figure 4). Par conséquent, les principes actifs les plus puissants sont ceux qui ont une grande affinité avec le récepteur et donc un faible K_d , et les principes actifs les plus efficaces sont ceux entraînent l'activation d'une plus grande proportion de récepteur. La puissance d'un médicament se réfère à la concentration (EC_{50}) ou à la dose (DE_{50}) d'un médicament nécessaire pour susciter 50% de son effet maximal. La puissance d'un médicament dépend à la fois de son affinité pour son récepteur et de l'efficacité avec

laquelle son interaction avec celui-ci provoque une réponse biologique. L'efficacité d'un médicament est sa capacité à générer une réponse lorsqu'il fixe son récepteur.

Figure 4. Schéma de réaction décrivant la relation entre la puissance et l'efficacité d'un agoniste



Légende : K_{α} , constante d'activation ; K_{β} , constante de désactivation ; K_{on} , constante d'association ; K_{off} , constante de dissociation ; L, ligand ; R, récepteur libre ; LR, complexe ligand-récepteur inactif ; LR*, complexe ligand-récepteur actif.

Équation 4 : Formule illustrant la relation entre la proportion de récepteurs occupés et la concentration de ligands

$$[\text{LR}] = \frac{[\text{L}] \cdot [\text{R}]}{k_d} \quad \text{or} \quad [\text{R}_0] = [\text{R}] + [\text{LR}] \quad \text{et donc}$$

$$\frac{[\text{LR}]}{[\text{R}_0]} = \frac{[\text{L}]}{[\text{L}] + k_d}$$

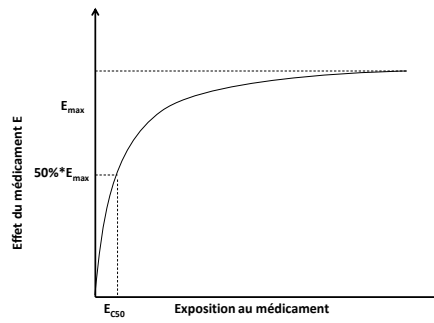
Légende : [L], concentration de ligand ; [R], concentration de récepteurs libres, [R₀], concentration de la réserve totale de récepteurs ; [LR], concentration du complexe Ligand-récepteur ; k_d , constante de dissociation.

2.1.5. Relation concentration-effet

La relation concentration-effet d'un principe actif est de nature hyperbolique. Elle est sigmoïdale lorsque les concentrations (en abscisses) sont exprimées en coordonnées logarithmiques.

La figure 5 est une représentation graphique de la relation qui existe entre les concentrations plasmatiques et l'effet observé. On note qu'au fur et à mesure que l'exposition au médicament augmente, son effet augmente jusqu'à atteindre un plateau. La relation entre ces deux entités est régie par la théorie du récepteur.

Figure 5 .Relation hyperbolique entre l'exposition au médicament et l'effet observé



L'équation de Hill (Équation 5) met en évidence la relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet observé, où E_{max} est un indicateur de l'efficacité de la substance et EC_{50} est un indicateur inversement proportionnel à sa puissance :

Équation 5: Équation de Hill

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^H}{EC_{50}^H + C^H}$$

Légende : E , effet produit ; E_{max} , Effet maximum possible ; C , concentration mesurée dans le plasma ou l'environnement des récepteurs ; EC_{50} , concentration requise pour obtenir 50% de E_{max} ; H , coefficient de sigmoïdité

2.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude en fonction du temps, du devenir *in vivo* d'un principe actif. En effet, la détermination des paramètres et des variables pharmacocinétiques d'un médicament apporte des informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. Elle s'intéresse plus particulièrement à la relation entre la dose administrée et les concentrations plasmatiques atteintes avec le temps.

Une fois dans l'organisme, un médicament fait l'objet de plusieurs processus pharmacocinétiques qui se déroulent simultanément, à savoir la libération, la dissolution, l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la réponse pharmacologique, qui sont nommés les processus LADMER.

2.2.1. Libération et dissolution

Ensemble, elles correspondent à la phase biopharmaceutique. Ce sont les étapes de mise à disposition de l'organisme du principe actif à partir de la formulation pharmaceutique. En effet, un principe actif à lui seul ne constitue pas le médicament. Un médicament est l'association du principe actif à un support galénique. Le principe actif ne peut pas être absorbé s'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique, puis dissout dans le milieu biologique du site d'administration. Les vitesses de dissolution et de libération dépendent aussi bien des caractéristiques propres de la molécule que des propriétés physico-chimiques de la forme galénique. Ces deux facteurs sont pris en compte lors de la formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché (Leblanc et Aiache, 1997). La libération est la première étape de la mise à disposition d'une forme pharmaceutique administrée en extravasculaire. Suite à son administration, la forme pharmaceutique solide subit une désintégration et une désagrégation de la forme solide en des particules de petite taille qui seront par la suite mises en solution. Pour faciliter son passage à travers les membranes biologiques, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire, en milieu aqueux aux sites d'absorption. La vitesse de dissolution d'un principe actif est fonction de ses caractéristiques physicochimiques et du pH du lieu d'absorption (Leblanc et Aiache, 1997).

2.2.2. Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. Il concerne toutes les voies d'administration extravasculaires. Le caractère amphiphile (c'est un principe actif qui renferme à la fois des groupements hydrophiles et hydrophobes) de la molécule, son état d'ionisation, ainsi que sa taille moléculaire qui doit être inférieure à 500 Da, conditionnent l'importance de son passage à travers les différentes membranes. En effet, lors d'une administration extravasculaire, le principe actif doit traverser plusieurs membranes. Une molécule trop lipophile ne franchira pas la membrane cellulaire, mais aura tendance à s'accumuler dans le cœur lipide de la bicouche de phospholipides. Pour un passage transmembranaire optimal, la molécule doit être à la fois hydrophile et lipophile. Par conséquent, les caractéristiques physicochimiques des médicaments ont une importance primordiale (Hall et coll., 1997; Rowland et Tozer, 2011d). Suite à une administration orale, l'absorption se fait plus ou moins facilement au niveau de l'estomac ou de l'intestin, ceci dépendra du pKa et du coefficient de partage de la molécule. Une fois absorbé, le principe actif est transporté à la circulation systémique via la veine porte. Toutefois, le principe actif peut faire l'objet d'une élimination pré-systémique au niveau du tractus gastro-intestinal. Il peut également faire l'objet d'un premier passage au niveau des entérocytes et des hépatocytes (Rowland et Tozer, 2011c). Ceux-ci peuvent contribuer à la diminution de la biodisponibilité d'un principe actif suite à son administration par voie orale.

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale. Pour se faire, on peut subdiviser le transport du principe actif en deux catégories de mécanismes (Rowland et Tozer, 2011d) :

- Les processus para-cellulaires : le caractère très polaire ainsi que la grosseur de la taille moléculaire constituent un des facteurs limitant à son passage entre les cellules,
- Les processus trans-cellulaires : ce sont les mécanismes de transport les plus communément empruntés dans l'absorption des médicaments. Ceux-ci impliquent le passage de la molécule à travers la membrane cellulaire. Il peut dans certains cas faire appel à des systèmes de transport. Les principaux mécanismes sont présentés dans les paragraphes subséquents.

2.2.2.1. Diffusion passive

Elle se fait à la faveur d'un gradient de concentration, sans aucune dépense d'énergie de la part de la cellule. Les substances lipophiles ayant un faible poids moléculaire traversent facilement les membranes lipidiques des cellules et sont donc absorbées plus efficacement. Ce type de transport est décrit par la 1^{ère} loi de Fick (Équation 6) :

Équation 6 : Première loi de Fick

$$Flux = \frac{(C_2 - C_1) \cdot S \cdot P}{E}$$

Légende : Flux, vitesse de passage transmembranaire; $(C_2 - C_1)$, gradient de concentration; S, surface de la de la membrane; P, perméabilité de la membrane; E, épaisseur de la membrane.

2.2.2.2. Transport actif

Le transport actif de molécules se traduit par le déplacement de celles-ci contre un gradient de concentration ou un gradient électrochimique. Il se fait via des transporteurs membranaires protéiques (ATP_{ase}). La pompe située sur la membrane basale de l'entérocyte élimine activement du Na^+ en faveur de l'entrée de K^+ . Ce mécanisme crée un gradient, ceci fournira indirectement de l'énergie au transport apical d'autres molécules dont le transport est couplé à celui du Na^+ pour entrer dans l'entérocyte. Ce mécanisme de transport est caractérisé par une cinétique saturable de type Michaelis-Menten.

2.2.2.3. Diffusion facilitée

Le passage transmembranaire s'effectue selon un gradient de concentration, mais en empruntant des protéines de transport dont l'activité ne requiert aucune dépense additionnelle d'énergie de la part de la cellule. La plupart de ces transports sont

dépendants du gradient de concentration ou du gradient électrochimique. Les protéines sont représentées par des transporteurs et des canaux ioniques.

L'évaluation du processus d'absorption se fait à travers deux paramètres pharmacocinétiques, qui sont la constante d'absorption (k_a) et la biodisponibilité (F).

2.2.2.4. Constante d'absorption

La constante apparente d'absorption (k_a) est une constante de la vitesse d'absorption lors d'une administration extravasculaire. C'est une variable pharmacocinétique. Le processus d'absorption peut être un processus de premier ordre, d'ordre zéro ou selon la loi de transfert de type Michaelis-Menten (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a). La majorité des modèles pharmacocinétiques assument que le processus d'absorption est de premier ordre à moins qu'une absorption d'ordre zéro ait été vérifiée expérimentalement. D'une manière générale, la constante d'absorption est plus grande que la constante d'élimination et par conséquent le temps de demi-vie d'absorption est inférieur au temps de demi-vie d'élimination. Ainsi la phase croissante de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps permet d'estimer la constante d'absorption, quant à la phase terminale, elle correspond à une phase d'élimination (Rowland et Tozer, 2011e). Toutefois, il peut arriver qu'elle soit plus faible que la constante d'élimination. A ce moment, k_a est évaluée par la partie terminale de la courbe. Le médicament présente une demi-vie d'élimination très courte par rapport à la demi-vie d'absorption. On parle d'une situation de « flip flop » entre k_a et la constante d'élimination k_e . Dans une cinétique « flip flop », l'absorption est un facteur limitant, ceci est dû à plusieurs facteurs. Citons par exemple une formulation à libération prolongée ou une faible liposolubilité du principe actif (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a).

2.2.2.5. Biodisponibilité

Le calcul de la biodisponibilité (F) permet la quantification de la proportion d'un principe actif qui a été absorbé et atteint la circulation sanguine générale. Il devient, par conséquent, disponible pour produire un effet systémique. L'objectif d'une étude de biodisponibilité est d'évaluer la fraction de médicament qui atteint la circulation générale suite à une administration extravasculaire. La biodisponibilité absolue permet d'évaluer l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à la voie intraveineuse qui est considérée comme référence. Habituellement, elle est mesurée en comparant l'exposition systémique totale au P.A. suite à son administration par une voie extravasculaire et intra-vasculaire (Équation 7) (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a). Cette dernière est considérée une voie de référence car elle est totalement injectée dans le courant sanguin et donc ne fait pas l'objet d'absorption. Toutefois la mesure de la biodisponibilité selon cette équation n'est applicable que si la pharmacocinétique du principe actif est linéaire. Ceci veut dire que les vitesses de transfert ou de réaction sont directement proportionnelles aux concentrations plasmatiques du principe actif (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a).

Équation 7 : Formule de la biodisponibilité d'un principe actif

$$F = \left(\frac{AUC_{E.V.}}{AUC_{I.V.}} \right) \cdot \left(\frac{DOSE_{I.V.}}{DOSE_{E.V.}} \right)$$

Légende : AUC, surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de principe actif suivant son administration par une voie déterminée ; Dose, dose analytique administrée ; E.V., extravasculaire ; I.V., intravasculaire.

L'estimation de la surface sous la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques se fait par la méthode des trapèzes. Celle-ci consiste à estimer l'AUC à travers la mesure de la somme des surfaces des trapèzes formant la surface sous la courbe. Toutefois, la somme des trapèzes ne permet pas une estimation réelle de l'AUC comme cela est illustré dans la figure 6. Ainsi, pour une meilleure estimation de l'AUC, on préconise le recours à la méthode de "linear up / log down". Celle-ci consiste à utiliser des trapèzes linéaires (Équation 8) pour estimer la surface des segments de la courbe où $C_{p_i} > C_{p_{i-1}}$ et des trapèzes logarithmiques (Équation 9) pour les segments de la courbe où $C_{p_i} < C_{p_{i-1}}$ (Purves, 1992).

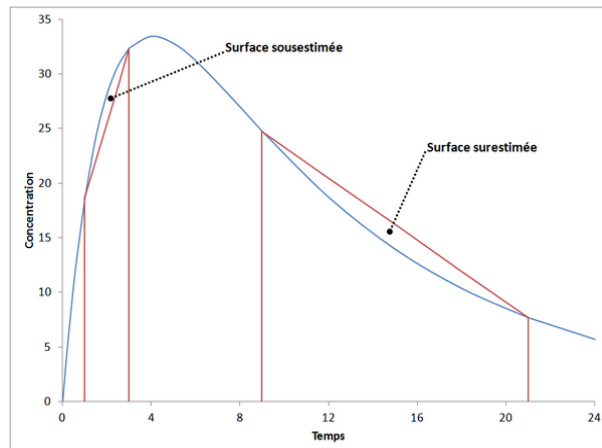
Équation 8: Formule de calcul d'un trapèze linéaire

$$AUC_{(t_i \rightarrow t_{i-1})} = (t_i - t_{i-1}) \cdot \frac{(C_{p_i} + C_{p_{i-1}})}{2}$$

Équation 9 : Formule de calcul d'un trapèze logarithmique

$$AUC_{(t_i \rightarrow t_{i-1})} = \frac{(C_{p_i} - C_{p_{i-1}}) \cdot (t_i - t_{i-1})}{(\ln(C_{p_{i-1}}) - \ln(C_{p_i}))}$$

Figure 6 . Schéma illustrant les trapèzes pour le calcul de la surface sous la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques lors d'une administration extra-vasculaire



Il faut noter que la précision de l'estimation de l'AUC dépend du nombre de temps de prélèvements et de leur disposition sur la courbe : plus ceux-ci sont nombreux et rapprochés dans les segments où la curvilinéarité est importante, plus grande sera la précision de l'AUC estimée (Purves, 1992).

La fraction du principe actif absorbée est obtenue à partir de l'équation 4 ci-dessus. Toutefois celle-ci n'est applicable que si la clairance totale est la même pour les deux voies d'administration. Il faut noter que certains principes actifs administrés en I.V. ne sont pas systématiquement délivrés dans la circulation sanguine, ils font l'objet d'un premier passage pulmonaire et par conséquent la biodisponibilité n'est pas de 100% (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a).

La biodisponibilité relative (F_{rel}) permet le calcul de la quantité de principe actif absorbée en comparant deux voies d'administration en cas de défaut d'une administration intraveineuse. Elle est utilisée dans les études de bioéquivalence afin de comparer entre elles les performances de deux formes galéniques identiques ou différentes et administrées soit par la même voie, soit par une autre voie. L'évaluation de la biodisponibilité relative repose sur la comparaison des aires sous la courbe (quantité de médicaments absorbée et disponible) des courbes de concentration plasmatiques du temps zéro jusqu'à l'infini, la vitesse d'absorption, la concentration maximale C_{max} et le temps nécessaire pour obtenir les concentrations maximales T_{max} (Toutain et Bousquet-Melou, 2004a).

2.2.3. Distribution

La distribution concerne le transfert réversible de substances entre le sang et les différents organes du corps. Une fois absorbée, les substances passent du sang vers les organes selon l'affinité entre eux. Plusieurs facteurs déterminent la dynamique de distribution des substances. Ces facteurs sont en particulier la taille des organes, la perméabilité des membranes des tissus ou encore la perfusion des organes (Rowland et Tozer, 2011d). L'ampleur et la rapidité de ce processus dépend de la fixation réversible du principe actif aux protéines plasmatiques (plus ou moins spécifique) et de sa répartition dans les différents tissus (contenant ou non des récepteurs pharmacologiques) (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

Aussi, les caractéristiques physico-chimiques des principes actifs (liposolubilité, degré d'ionisation, taille moléculaire etc.) et des tissus (teneur en eau, pH, etc.) sont à l'origine de différences de répartition dans les divers tissus. L'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments. En effet, la distribution tissulaire des médicaments est proportionnelle à l'importance de ses débits sanguins locaux. Ainsi, elle concerne, en premier lieu, les organes les plus vascularisés à savoir le cerveau, le cœur, le rein, le foie et les poumons. La peau, les muscles et le tissu adipeux sont moins vascularisés. Par conséquent, ces tissus représentent un lieu de stockage avec la possibilité d'atteindre des concentrations toxiques si le médicament est utilisé à long terme (Golan, 2008c).

Les mécanismes de distribution des médicaments sont les mêmes que ceux impliqués dans l'absorption (cf. section 2.2.2 de ce mémoire).

L'évaluation du processus de distribution dans les différentes phases de cinétique d'un principe actif se fait à travers la mesure des différents types de volumes de distribution (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b). Le volume de distribution est un estimateur de l'étendue de la distribution d'un principe actif dans l'organisme. C'est une constante de proportionnalité qui relie la quantité de médicament présente, à un temps t , à sa concentration plasmatique, au même instant. Celle-ci est la définition formelle du volume de distribution (Équation 10). Durant la phase de distribution, la diminution des concentrations plasmatiques est dû, en majeure partie, à une répartition du principe actif dans le corps et secondairement à une élimination (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

Équation 10 : Formule générale du volume de distribution

$$V(t) = \frac{Qté(t)}{Cp(t)}$$

Légende : C_p , concentration plasmatique du principe actif ; $Qté$, quantité de principe actif présente dans l'organisme ; t , temps ; V , volume de distribution

Étant donné qu'on peut calculer la concentration plasmatique d'un principe actif dans toutes les étapes suite à son administration en I.V., à savoir dans la phase de distribution, dans la phase terminale de mise à disposition et à l'état d'équilibre, on peut conclure à l'existence de plusieurs volumes de distribution. C'est une variable temps dépendante (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

2.2.3.1. Le volume de distribution initial

Ce type de volume, symbolisé par V_c , quantifie la distribution d'un principe actif au moment de son administration I.V. sous la forme de bolus, avant que les processus de distribution et d'élimination n'entrent en jeu. À ce moment, le gradient de concentration est maximal entre le site d'administration et les espaces de distribution. Son estimation se fait en appliquant une extrapolation rétrograde de la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques. Si la distribution est instantanée, après l'administration du médicament, le corps est alors réduit à un compartiment homogène et V_c devient l'unique volume de distribution qu'il est possible de calculer. Or ceci n'est pas le cas de la majorité des principes actifs (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

2.2.3.2. Volume de distribution à l'état d'équilibre

Ce paramètre symbolisé par V_{ss} quantifie la distribution d'un principe actif à l'état d'équilibre. On parle d'état d'équilibre quand le gradient de transfert entre les différents espaces du système pharmacocinétique est nul et la perte de médicament causée par le processus d'élimination est comblée par la perfusion, à un débit constant. C'est-à-dire que la quantité de principe actif qui atteint la circulation systémique est égale à celle qui en est

éliminée. V_{ss} est indépendant des processus pharmacocinétiques, contrairement à V_z et V_c qui sont influencés par les processus d'absorption, de distribution et d'élimination. On peut ainsi calculer le V_{ss} . Sa mesure se fait également à partir de données issues de schémas d'administration répétés. Les formules d'estimation des trois volumes de distribution varient en fonction du type d'analyse pharmacocinétique (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

2.2.3.3. Le volume de distribution à l'état de pseudo-équilibre

Ce paramètre, qui est symbolisé par V_{AREA} , V_d ou par V_z , quantifie la distribution d'un principe actif à l'état de pseudo-équilibre. En effet, tout de suite après son administration, le médicament fait l'objet, simultanément, de phénomènes de distribution et d'élimination. Le gradient de concentration qui s'établit entre le milieu intra-vasculaire et extravasculaire favorise le déplacement du médicament de l'espace d'administration vers tout l'organisme. Ceci se traduit par une chute rapide des concentrations plasmatiques du médicament qui est dû à la fois au processus de distribution et d'élimination. Le gradient de concentration entre les deux milieux se maintient afin de compenser la perte de médicament qui est due à l'élimination dans le milieu intra-vasculaire. C'est l'état de pseudo-équilibre (Toutain et Bousquet-Melou, 2004b).

Le tableau I représente des caractéristiques de chaque volume ainsi que les formules d'estimation en fonction de la méthode d'analyse pharmacocinétique.

Tableau I : Formules de calcul et caractéristiques des différents types de volumes de distribution d'un système pharmacocinétique

Paramètre	Formules en fonction de la méthode d'analyse	Caractéristiques
V_c	Dans la théorie du moment statistique : $V_c = DOSE / C_0$	- C_0 est l'ordonnée à l'origine de la courbe des concentrations en fonction du temps. - Dans l'analyse compartimentale, il est estimé par résolution numérique ou analytique de la condition initiale du compartiment central d'un système d'équations différentielles

Paramètre	Formules en fonction de la méthode d'analyse	Caractéristiques
V_z ou V_{area}	<p>Dans la théorie du moment statistique :</p> $V_z = CL / \lambda_z$ <p>Où λ_z symbolise la pente d'élimination terminale</p>	<p>- La fraction de médicament qui atteint la circulation systémique est connue.</p> <p>- Calculé à partir de la phase terminale</p> <p>- Cette formule permet également d'estimer le rapport V_{area}/F lors d'une administration extravasculaire, en prenant comme postulats que la quantité de principe actif qui va atteindre la circulation systémique est connue et que la phase terminale devrait correspondre uniquement à l'élimination.</p> <p>- Si F est inconnu (absence d'étude en I.V.), ce rapport ne peut pas être estimé.</p>
V_{ss}	<p>Dans la théorie du moment statistique :</p> $V_{ss} = CL \cdot MRT$ $= DOSE \cdot AUMC / AUC^2$ <p>Où AUC symbolise l'aire sous la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques ; AUMC est l'aire sous la courbe du premier moment statistique</p> <p>Dans l'analyse compartimentale:</p> $V_{ss} = V_C + \sum_{i=2}^n V_{P_i}$ <p>où i est le nombre de compartiments périphériques, égal à [2, ...n]</p>	<p>- Indépendant de la clairance et par conséquent du processus d'élimination.</p> <p>- Permet la mesure de la quantité de principe actif présente dans l'organisme à l'état d'équilibre suite à une administration IV et une fois que les conditions d'équilibre sont atteintes lors d'une administration EV.</p> <p>- Permet le calcul de la dose de charge.</p> <p>- Non biaisé de l'étendue de la distribution du médicament</p>

2.2.4. Élimination

Tous les processus d'élimination aboutissent à une disparition irréversible du principe actif de l'organisme, soit par son expulsion hors de l'organisme (excrétion), soit par sa conversion enzymatique en une autre espèce chimique (métabolisme).

2.2.4.1. Excrétion

Le principe actif qui fait l'objet de ce type d'élimination est expulsé hors de l'organisme sans avoir subi d'altération à sa structure moléculaire. Il existe plusieurs voies d'excrétion d'un principe actif à savoir l'urine, la bile, la sueur, la salive, le lait et tous les autres liquides de l'organisme. Les médicaments volatiles, comme les anesthésiques gazeux ou encore les drogues hautement volatiles, sont excrétés par le poumon via l'air expiré. Pour la grande majorité des principes actifs, le rein est le principal organe d'excrétion. En effet, les reins reçoivent 20 à 25% du débit cardiaque. L'excrétion rénale se fait grâce à la combinaison de la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire active ou à une combinaison de ces deux processus.

Le passage d'un principe actif du plasma à travers la paroi du capillaire glomérulaire se fait selon des gradients de pressions oncotiques et hydrostatiques qui sont les résultantes des forces de Starling. Le filtrat glomérulaire passe à travers cette membrane poreuse. La perméabilité membranaire à une substance dépend de sa taille, de sa charge et de sa structure. Ainsi, elle est très perméable pour les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 10 kDa. Sa perméabilité devient nulle au delà de 70 kDa.

La vitesse de filtration glomérulaire est fonction du débit sanguin rénal. Les principes actifs inchangés ainsi que leurs métabolites font l'objet de filtration glomérulaire. Par ailleurs quelques uns passent en même temps du sang vers la lumière tubulaire par des mécanismes de transport actif. On parle alors de sécrétion tubulaire. Il existe deux systèmes de transport actif : un pour les acides organiques et l'autre pour les bases organiques. Ces systèmes de transport sont saturables et font l'objet d'interactions médicamenteuses. Une fois filtré seulement ou filtré et secrété, le principe actif peut être résorbé. Les principes actifs sont résorbés par diffusion passive selon leur liposolubilité, leur degré d'ionisation et leur masse moléculaire. Ainsi, chez les mammifères, les variations de pH modifient le degré d'ionisation des principes actifs, la forme non ionisée étant réabsorbée. (Shargel et coll., 2005a).

Les médicaments ainsi que leurs métabolites peuvent être éliminés de manière passive ou active par les hépatocytes au niveau des canalicules biliaires et, finalement, dans la bile. Les médicaments peuvent devenir non conjugués sous l'action de la microflore intestinale. Le principe actif libéré peut être réabsorbé dans la grande circulation. Ainsi, les cycles entérohépatique sont fréquemment responsables du prolongement du temps de demi-vie d'élimination des principes actifs excrétés par la bile (Rowland et Tozer, 2011c).

2.2.4.2. Métabolisme

Le métabolisme, aussi connu sous le terme « biotransformation », est le processus de conversion chimique d'un P.A. en une autre entité chimique suite à une ou plusieurs réactions enzymatiques. La réaction de biotransformation entraîne une diminution de la liposolubilité et une augmentation de l'hydro-solubilité du principe actif, ce qui peut défavoriser jusqu'à un certain degré sa diffusion, sa fixation au récepteur et favoriser son excrétion rénale et / ou biliaire.

Les enzymes de biotransformation siègent principalement au niveau hépatique plus particulièrement dans le réticulum endoplasmique lisse et dans le cytoplasme des hépatocytes. On retrouve également ces enzymes dans les reins, les poumons, le tractus gastro-intestinal, la peau et la barrière hémato encéphalique. Cependant l'arsenal enzymatique des lysosomes, des mitochondries et du noyau peut métaboliser certains médicaments plus particulièrement les molécules analogues à des substrats endogènes (Golan, 2008a). Les réactions de biotransformations sont subdivisées en deux types : réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse autrefois nommées les réactions de la phase I et les réactions de conjugaison correspondent à la phase II.

2.2.4.2.1. Réactions d'oxydoréduction

Elles transforment les médicaments en composés plus hydrophiles en leur ajoutant des groupements hydroxyle (-OH), thiol (-SH) ou amine (-NH₂) ou en exposant ces groupements fonctionnels qui sont cachés par des chaînes carbonées. Les réactions d'oxydation mettent souvent en jeu le système d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Il s'agit d'un système microsomial capable d'oxyder une substance en lui transférant directement un atome d'oxygène à partir d'oxygène moléculaire.

Ce système enzymatique comprend:

- Une molécule de NADPH (nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate réduit), qui agit comme donneur d'électrons,
- Une chaîne de transfert d'électrons qui comporte l'enzyme NADPH-cytochrome-P450 oxydoréductase. La chaîne est entourée de plusieurs enzymes cytochromes P450 qui reçoivent d'elle les électrons.
- En raison de la grande variabilité des masses moléculaires, les cytochromes P450 constituent une superfamille de protéine hémique. Celle-ci est subdivisée en familles et sous-familles isoenzymes. D'après la nomenclature, le premier chiffre indique la famille, la lettre qui suit indique la sous famille et le dernier chiffre identifie un isoforme particulier.

Les réactions qui mettent en jeu ce système comptent près de 95% des réactions oxydatives de biotransformation. Cependant, il existe d'autres voies d'oxydation pour les molécules liposolubles, citons l'exemple de l'alcool déshydrogénase responsable de l'oxydation de l'alcool en un dérivé aldéhyde. La monoamine oxydase est également

responsable de l'oxydation des composés endogènes qui contiennent des groupements amines comme les catécholamines, la tyramine et autres xénobiotiques. La dénomination par le terme P450 vient du fait qu'il peut se combiner au monoxyde de carbone (CO) et qu'il présente alors, sous sa forme réduite, une bande d'absorption d'une longueur d'onde de 450 nm (Golan, 2008a).

2.2.4.2.2. Réactions de conjugaison

Les substrats de ces réactions sont les métabolites issus des réactions de phase I (oxydo-réduction) mais également tous les composés qui contiennent des groupements permettant une conjugaison comme les groupements hydroxyles (-OH), amine (-NH₂) ou encore les groupements carboxyles (-COOH). Ces substrats se lient de manière covalente à des composés endogènes (l'acide glucuronique et ses dérivés, l'ion sulfate, l'acide acétique, entre autres).

Les uridines diphosphates glucuronosyl-transférases (UGT) constituent une famille d'enzymes se localisant dans le réticulum endoplasmique. Il existe environ 45 isoenzymes UGT connus chez les mammifères. Les UGT peuvent être classés en trois familles (UGT1, UGT2 et UGT3) en fonction de leur séquence d'acides aminés. Au niveau cytoplasmique, elles catalysent des réactions de conjugaison de xénobiotiques et leurs métabolites à des macromolécules endogènes (acide glucuronique). Au préalable, un dérivé d'acide glucuronique activé (l'uridine-diphosphate-acide-glucuronique) est formé à partir d'un sucre UDP-glucose par l'UDPG déshydrogénase. Le composé formé est plus hydrophile que la molécule mère ainsi, il sera excrété plus facilement aussi bien dans la bile que dans les urines. Ce type de réaction était désigné par les réactions de la phase II, principale voie d'élimination des composés contenant des groupes fonctionnels tels que l'hydroxyle, le thiol, l'amine, ou le carbonyle (Soars et coll., 2001).

L'évaluation du processus d'élimination se fait à travers la mesure de la clairance d'élimination et le temps de demi-vie d'élimination.

2.2.4.3. La clairance

La clairance d'élimination est le paramètre pharmacocinétique qui nous permet de quantifier l'efficacité d'élimination d'un principe actif par l'animal. Il recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre (Shargel et coll., 2005a)

- La biotransformation de la molécule mère en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.).
- L'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (reins, voies biliaires, sueur, larmes, etc.)

La clairance est le paramètre pharmacocinétique le plus important. Elle représente la capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule. Biologiquement, elle se définit comme étant le volume de liquide (plasma ou sang) totalement épuré du principe actif par unité de temps. Toutefois cette définition n'est pas formelle. Cette mesure correspond à la

constante de proportionnalité qui relie la vitesse à laquelle la substance administrée est éliminée du site de mesure à sa concentration dans la circulation au même instant (Équation 11). En effet la clairance est le ratio de la vitesse d'élimination d'un principe actif et des concentrations plasmatiques. Elle est habituellement exprimée comme un débit en volume/temps (Toutain & Bousquet-Melou, 2004).

Équation 11. Formule définissant la clairance systémique d'un principe actif.

$$CL = \frac{dX}{dt} / C_p(t)$$

Légende : $C_p(t)$, concentration plasmatique de principe actif au temps t ; dX/dt , vitesse instantanée d'élimination.

On peut également exprimer la clairance d'un organe en fonction du débit sanguin et du coefficient d'extraction ainsi on peut écrire pour un organe donné que (Équation 12):

Équation 12 : Formule exprimant la clairance systémique en fonction du coefficient d'extraction et du débit sanguin d'un organe donné

$$CL = Q \cdot \frac{C_A - C_V}{C_V} \quad \text{où} \quad E = \frac{C_A - C_V}{C_V}$$

Légende : C_a concentration sanguine artérielle du principe actif; C_v concentration sanguine veineuse du principe actif; E , coefficient d'extraction du principe actif; Q , débit sanguin de l'organe.

Le coefficient d'extraction (E), est une mesure de la capacité d'épuration d'un organe. Lorsqu'il est perfusé par du sang chargé en substances exogènes. C'est une grandeur qui ne possède pas d'unité de mesure sa valeur numérique varie de 0 à 1. Le concept de clairance s'applique à tous les organes émonctoires. Ainsi, la clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament soit la clairance rénale, hépatique et les autres organes susceptibles d'être une voie d'élimination. L'équation 13 ci-dessous décrit le principe d'additivité de la clairance :

Équation 13 : Principe d'additivité de la clairance d'élimination

$$CL_{\text{totale}} = CL_{\text{hépatique}} + CL_{\text{rénale}} + CL_{\text{autres organes}}$$

Sur le plan clinique, la principale application de la clairance systémique réside dans le calcul de la dose d'entretien journalière (Équation 14) dans un schéma thérapeutique à administration répétée. Contrairement à la dose de charge qui est dépendante du volume de distribution central. La dose d'entretien dépend de la clairance d'élimination (Rowland et Tozer, 2011b):

Équation 14 : Formule de Calcul de la dose d'entretien

$$Dose = \frac{CL \cdot C_{ss}(eff) \cdot \tau}{F}$$

Légende : CL , clairance systémique; $C_{ss}(eff)$ concentration efficace à l'état d'équilibre ; F , biodisponibilité du principe actif; τ , intervalle d'administration.

2.2.4.4. Temps de demi-vie

Ce paramètre pharmacocinétique ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour avoir une réduction de 50% des concentrations plasmatiques ou sanguines lorsqu'un pseudo-équilibre est atteint. Il est calculable lorsque la diminution des concentrations plasmatiques est due à un processus élimination. Il ne faut pas le confondre avec le temps nécessaire pour avoir une diminution de moitié de la dose administrée. En effet, deux médicaments peuvent avoir le même $t_{1/2}$ mais diffèrent dans le temps nécessaire pour l'élimination de la moitié de la dose administrée. La cinétique d'élimination se fait de manière exponentielle et la constante d'élimination est une constante de transfert de premier ordre.

Ceci nous permet d'écrire (Équation 15):

Équation 15 : Formule de calcul du temps de demi-vie d'élimination à partir de la pente de la phase terminale

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

Légende : λ_z , pente de la phase terminale.

La pente de la phase terminale de la courbe de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques est symbolisée par λ_z . En analyse pharmacocinétique on a recours aux lettres grecques pour symboliser les pentes des différentes phases de diminution des concentrations plasmatiques. Elle est calculée en réalisant une régression linéaire avec les 3 dernières concentrations plasmatiques mesurées. Le λ_z correspond alors à la pente de la droite de régression (Welling, 1986).

Le temps de demi-vie d'élimination est un paramètre pharmacocinétique hybride. Ainsi, la durée du processus d'élimination d'un principe actif au cours de la phase terminale, dépend non seulement de la clairance du médicament mais aussi de l'étendue de la distribution des médicaments (Équation 16) (Toutain et Bousquet-Mélou, 2004).

Équation 16 : Formule exprimant le temps de demi-vie d'élimination en fonction du volume centrale et la clairance d'élimination.

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2) \cdot V}{CL}$$

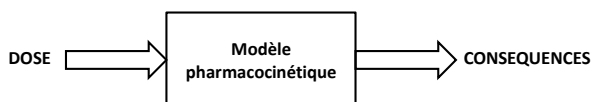
Le volume de distribution et la clairance sont des paramètres pharmacocinétiques dits indépendants parce qu'ils ont un fondement physiologique primaire et ils ne sont pas déterminés à partir d'autres paramètres pharmacocinétiques de base. En raison de son caractère hybride, le $t_{1/2}$ ne permet d'évaluer l'influence de facteurs physiologiques (âge, sexe...) ou pathologiques (insuffisance rénale...) sur la cinétique d'élimination d'un médicament.

Le temps de demi-vie d'élimination présente un grand intérêt dans la connaissance de la longueur de l'intervalle d'administration. Aussi, pour les principes actifs avec $t_{1/2}$ court, il est important de maintenir les concentrations plasmatiques élevées ce qui va nécessiter des formulations à libération lente. Au contraire, les principes actifs qui ont $t_{1/2}$ relativement long nécessitent des administrations répétées. Toutefois il faut se méfier du risque d'accumulation du médicament et se questionner sur les conditions pour atteindre un état d'équilibre (Toutain et Bousquet-Mélou, 2004).

2.2.5. Modèles mathématique de pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique a pour but de caractériser de manière quantitative les processus d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'excrétion. On a ainsi recours au concept de modèle « Expression mathématique décrivant la réponse d'un système pour une entrée donnée » (Figure 7) (Welling, 1986).

Figure 7. Principe général d'un modèle pharmacocinétique



L'analyse pharmacocinétique peut être effectuée à partir des données d'un individu ou encore à partir des données provenant de toute une population d'individus. Il existe plusieurs approches que nous allons présenter.

Le choix de l'approche analytique dépendra des objectifs, qui peuvent être :

- De décrire l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques et les propriétés générales du système PK étudié ou leurs facteurs d'influence,
- De prédire le niveau d'exposition systémique et/ou l'intensité des effets biologiques en fonction du temps, de la dose administrée, des caractéristiques du schéma d'administration ou de facteurs de variation physiopathologiques ou des caractéristiques du véhicule d'administration du principe actif,
- D'expliquer les mécanismes qui interviennent dans la variation temporelle de l'exposition systémique et des effets biologiques du principe actif.

Dans toute étude pharmacocinétique le point de départ réside dans la détermination de l'évolution des concentrations sanguines en fonction du temps (les graphiques descriptives de l'évolution des concentrations en fonction du temps). Ainsi l'interprétation des courbes des concentrations plasmatiques versus temps est plus au

moins complexe. Pour se faire, on fait appel aux modèles mathématiques utilisant la notion de compartiments. Les processus pharmacocinétiques sont exercés simultanément sur le principe actif. La présence d'un principe actif dans un organisme donné est assimilée à un système dynamique complexe. Un système compartimental constitue donc une représentation simplifiée de la complexité de l'organisme. Les modèles mathématiques, ainsi que les statistiques répondent à l'un des besoins majeurs de la pharmacologie clinique, celui de la définition et de l'adaptation du schéma posologique. En effet ils permettent de décrire les données, de prédire et d'expliquer (Fleishaker et Smith, 1987).

Plusieurs auteurs définissent un compartiment comme étant un ensemble d'organes ou de tissus qui ont, à peu près, le même débit sanguin et la même affinité pour le principe actif en question. Cette définition n'est applicable qu'à un compartiment qui appartient à un modèle «physiologique» (Rescigno, 2010). La vraie définition est la suivante : « Un compartiment est un ensemble de molécules homogènes sur le plan cinétique » (Jacquez, 1985). Il ne peut pas être défini comme étant une région anatomique ou physiologique. C'est l'unité fonctionnelle du modèle et il peut avoir ou non une réalité biologique. Dans la plupart du temps, il s'agit d'un espace virtuel défini par les données. Ces données sont le plus souvent exprimées en termes de concentrations. A ce niveau, on peut dire que chaque compartiment a des paramètres pharmacocinétiques qui le caractérisent : un volume noté V et des constantes de transfert qui traduisent sa capacité d'échanges avec les autres compartiments et le milieu extérieur. Cette représentation simplifie l'infinie complexité de l'organisme qui est décrite mathématiquement par des équations différentielles décrivant le transfert du principe actif entre les différents compartiments et le milieu extérieur soit son entrée et sa sortie (Jacquez, 1985; Fleishaker et Smith, 1987; Rescigno, 2010).

En fonction de l'agencement des compartiments, on peut subdiviser les modèles compartimentaux en deux grands types : les modèles caténaux et les modèles mamillaires. Un système est dit caténaire lorsqu'il présente un compartiment d'entrée (E) et un compartiment de sortie (S). Entre ces deux compartiments, on peut disposer un ou plusieurs compartiments intermédiaires, tel que chacun d'eux est simultanément le successeur unique du précédent et le précurseur unique du suivant comme les maillons d'une chaîne (Figure 9). Le modèle caténaire ne peut pas décrire la façon avec laquelle la plupart des organes fonctionnels sont connectés au plasma, c'est pour cela que son utilisation demeure restreinte comparée au modèle mamillaire. Un modèle mamillaire est constitué d'un compartiment central précurseur de tous les périphériques, eux-mêmes indépendants entre eux (Figure 8). Le modèle mamillaire est le plus communément utilisé en pharmacocinétique. L'élimination se fait obligatoirement à partir du compartiment central. C'est un modèle très robuste car il permet l'estimation de la quantité, une fois administrée dans un compartiment donné, quel que soit le compartiment du système (Fleishaker et Smith, 1987).

Figure 8. Exemple d'un modèle mamillaire à n-compartiments

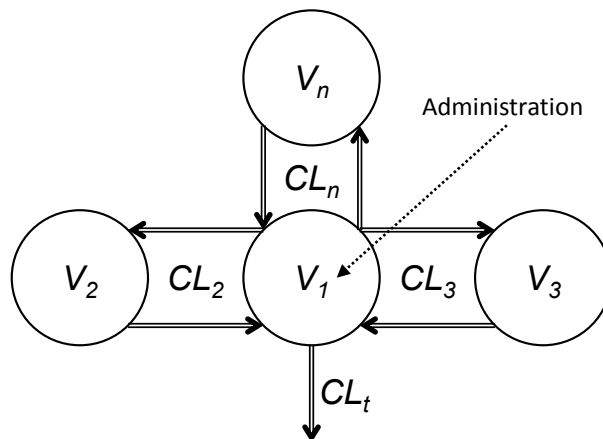
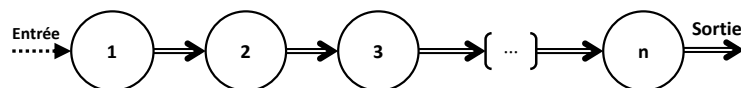


Figure 9. Exemple d'une modèle caténaire avec n-compartiments



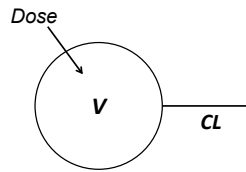
L'illustration d'un modèle nous permet (Jacquez, 1985):

- d'écrire des équations différentielles qui décrivent les changements des concentrations plasmatiques dans chaque compartiment ;
- de donner une représentation visuelle des processus de transfert ;

Les échanges ou transferts entre les compartiments peuvent être réversibles ou irréversibles. Ils peuvent se faire, soit par des transports physiques d'une localisation à une autre (via le débit sanguin), soit par des réactions chimiques (transformation d'un principe actif en un métabolite). Pour décrire les échanges entre compartiments dans un modèle compartimental on a recours à des clairances de distribution ou encore des constantes de transfert notées K_{ij} . Le transfert entre les compartiments se fait une vitesse d'ordre un ce qui suppose la linéarité du système pharmacocinétique. Les modèles compartimentaux sont très utiles surtout lorsqu'on dispose de peu d'informations concernant les différents tissus (Fleishaker et Smith, 1987) .

L'ordre de transfert caractérise l'influence de la concentration sur la vitesse de transfert. Dans le modèle mamillaire à un compartiment (Figure 10), la vitesse de transfert c'est-à-dire la quantité, sortant d'un compartiment en traversant une membrane ou une barrière, par unité de temps, est proportionnelle à chaque instant à la quantité présente X dans le compartiment, le processus est d'ordre 1. On peut alors écrire (Équation 17).

Figure 10. Schématisation d'un modèle mamillaire à un compartiment



Équation 17: Formule décrivant la variation de la quantité d'un principe actif dans un modèle mamillaire à un compartiment

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{CL}{V} \cdot X$$

Légende : CL , clairance ; V , volume de distribution ; X , quantité présente à l'instant t .

L'intégration de cette équation 17 donne :

Équation 18: Formule décrivant la variation de la quantité d'un principe actif dans un compartiment

$$X(t) = X_0 \cdot e^{-\frac{CL}{V}t}$$

Légende : CL , clairance ; V , volume de distribution ; X , quantité de principe actif présente à l'instant t ; X_0 , quantité de principe actif présente à $t=0$

Soit à volume constant, on peut écrire :

Équation 19 : Formule décrivant la variation temporelle des concentrations plasmatiques

$$C(t) = \frac{Dose}{V} \cdot e^{-\frac{CL}{V}t}$$

Légende: CL , clairance ; V , volume de distribution

Nous allons illustrer dans ce qui suit quelques exemples de modèles compartimentaux :

Lors d'une administration extravasculaire, on peut ajouter des compartiments d'absorption et/ou des compartiments périphériques au compartiment central afin de modéliser les phases d'absorption et de distribution du principe actif (Figure 11) (Shargel et coll., 2005b).

Dans un modèle à deux ou trois compartiments (Figures 12 et 13, respectivement), le principe actif se distribue dans deux ou trois compartiments à savoir le compartiment central et les compartiments périphériques. Tous ces compartiments interagissent les uns

avec les autres. La quantité totale de médicament présente dans l'organisme est la somme des quantités présentes dans tous les compartiments. Connaissant les paramètres des compartiments, on peut estimer aussi bien la quantité restante dans l'organisme que la quantité éliminée de l'organisme, à n'importe quel instant (Shargel et coll., 2005b).

Figure 11. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle mono compartimental ouvert avec un compartiment pour administration extravasculaire

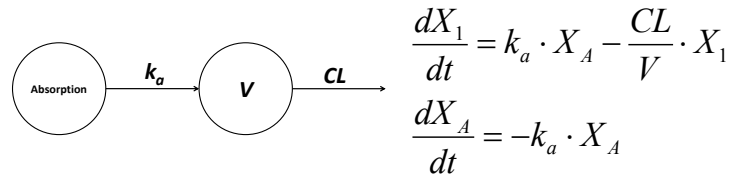


Figure 12. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle bi-compartimental ouvert pour administration I.V.

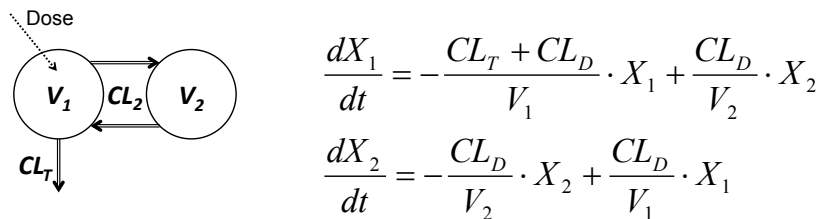
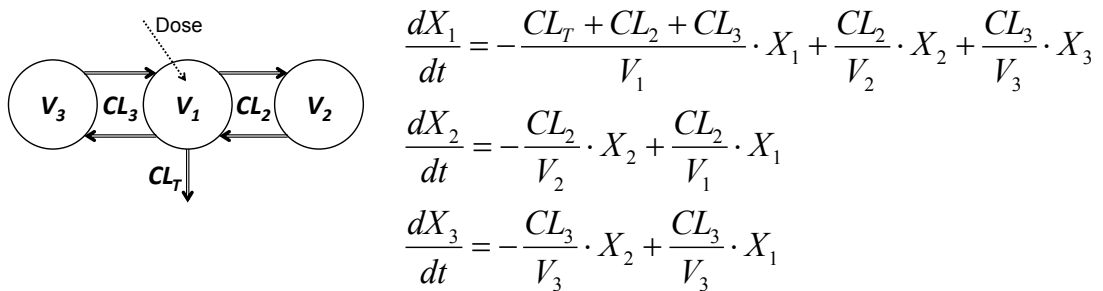


Figure 13. Schématisation générale et système d'équations différentielles d'un modèle à trois compartiments pour administration I.V.



En général tous les processus pharmacocinétiques sont d'ordre 1. Toutefois, dans certaines situations (la perfusion administration à débit constant), les vitesses de transfert vont être constantes et indépendantes de la concentration en médicament. On parle alors de processus d'ordre 0 (Shargel et coll., 2005b). Par ailleurs la vitesse de transfert peut être variable : c'est un transfert de type Michaelis-Menten. Dans ce cas, la vitesse de transfert est variable, elle est fonction à la fois du nombre de molécules présentes dans le compartiment et des sites de transport disponibles pour effectuer ce transport. Ainsi, lorsque le nombre de transporteur est en excès par rapport au nombre de molécules

présentes dans le compartiment, la vitesse de transfert est d'ordre 1 alors que lorsque le nombre de molécules est en excès par rapport au nombre de transporteur, la vitesse est d'ordre 0. Au fur et à mesure que la concentration de médicament présente dans le compartiment augmente, la vitesse augmente progressivement et passe d'un ordre 1 à un ordre 0. Les systèmes de transport impliqués dans des transferts de type Michaelis-Menten ont une capacité limitée de transfert. Ils se caractérisent par leur affinité envers leurs différents substrats et par la capacité de transport qui est essentiellement une fonction du nombre de transporteur (Fleishaker et Smith, 1987). L'expression classique d'une fonction de Michaelis-Menten est la suivante (Équation 20):

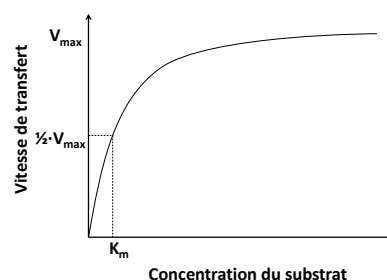
Équation 20 : Équation d'une vitesse de transfert du type Michaelis-Menten

$$V_T = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

La vitesse de transfert V_T d'une molécule est fonction de sa concentration C se traduit par l'équation ci-dessus. Deux paramètres servent à décrire ce phénomène : V_{MAX} qui est la vitesse maximale de transport du substrat et K_m représente la concentration du substrat requise pour obtenir la moitié de cette vitesse maximale ($V_{max}/2$) (Fleishaker et Smith, 1987).

La figure 14 illustre la variation de la vitesse de transfert en fonction de la concentration du substrat. En effet, en présence d'une faible concentration de substrat, la vitesse de transfert augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la concentration. On parle alors d'un processus de premier d'ordre 1. À partir d'une concentration égale à K_m , cette augmentation n'est plus proportionnelle à l'augmentation de la dose. Le plateau correspond à la situation où V_T est égale à V_{max} , on parle alors d'un transfert d'ordre 0 (Fleishaker et Smith, 1987).

Figure 14. Vitesse de transfert d'un substrat en fonction de sa concentration, par un système transport de type Michaelis-Menten



2.2.6. Analyse compartimentale pharmacocinétique

2.2.6.1. Analyse compartimentale individuelle

L'objectif d'une analyse compartimentale est de trouver le nombre de compartiment et la manière dont ils sont connectés, pour décrire le devenir d'une molécule dans l'organisme, autrement dit de trouver la topologie du système.

Dans ce cas un compartiment se définit comme étant un ensemble de molécules qui sont homogènes sur le plan cinétique. On utilise des équations différentielles décrivant le transfert du principe actif entre les différents compartiments (son entrée et sa sortie de chacun des compartiments). Elles permettent aussi la prédiction de la variation de la concentration plasmatique à un temps t (Équation 21).

Équation 21 : Formule décrivant la variation de la quantité de principe actif dans un système compartimental

$$\frac{dX_i}{dt} = f(\theta, X_i)$$

Légende : θ , l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques primaires ou hybrides (CL , V , k_a ...) du modèle ; X_i , quantité de P.A. dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment.

Chacun des compartiments qui composent le modèle, se caractérise par ses paramètres pharmacocinétiques. Le chercheur en cinétique doit être également en mesure de déclarer ce qui se passe dans chaque compartiment. Cette analyse a longtemps été confondue avec l'analyse par régression linéaire ou linéarisée, car les solutions analytiques de ces équations différentielles sont représentées par des équations exponentielles dans le cas d'un transfert d'ordre 1 et par une constante dans le cas de transfert d'ordre 0. Toutefois plusieurs systèmes compartimentaux, différents par leur structure et/ou leur connectivité, ont pour solution la même équation poly-exponentielle. L'approche, dite non-compartimentale est également utilisée pour analyser des données PK et/ou PD d'un individu. Toutefois, cette approche est plus descriptive (Yates et coll., 2009).

Il faut noter que la méthode des résidus (les équations poly-exponentielles, les régressions linéaires et les régressions linéarisées) dans les analyses non compartimental, a été souvent confondue avec l'analyse compartimentale. Car, dans cette analyse les paramètres sont calculés avec une régression poly-exponentielle mais leurs interprétations se fait selon un modèle compartimental mamillaire.

Ce type d'analyse pharmacocinétique utilise un modèle statistique du type (Équation 22) (Welling, 1986):

Équation 22 : Modèle statistique de la régression non linéaire

$$Cp(t) = f(t, b, \varepsilon)$$

Légende : $Cp(t)$, concentration plasmatique du principe actif mesurée à un temps t ; $f(t, b, \varepsilon)$, fonction incluant un ensemble de coefficients de régression b (interceptes, pentes), le temps t et un terme d'erreur aléatoire ε .

Ces équations sont non-linéaires et, dans la majorité des cas de type exponentiel de la forme (Équation 23):

Équation 23: Formule décrivant la variation de la quantité de principe actif dans un système compartimental

$$Cp(t) = \sum C_i \cdot e^{-\lambda_i \cdot t}$$

Légende : θ , l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques primaires ou hybrides (CL , V , k_a ...) du modèle ; X_{ij} , quantité de P.A. dans le $i^{\text{ème}}$ compartiment.

Le recours à ce type d'analyse doit respecter un certain nombre de postulat:

- L'absorption et l'élimination sont de premier ordre avec une absorption qui se fait à un taux plus rapide que l'élimination ($k_a > k_e$).
- Les processus de transfert sont d'ordre 1

L'inconvénient dans l'analyse par régression réside dans l'identifiabilité de la structure du système pharmacocinétique. En effet, une équation poly-exponentielle n'est pas spécifique à un système compartimental donné car les systèmes compartimentaux qui diffèrent entre eux dans leur connectivité. A la fin de l'analyse les résultats sont valides, si le postulat du modèle compartimental l'est aussi. En général, ces représentations graphiques de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques se décrivent à travers plusieurs exponentielles. En pratique, on utilise des logiciels de régression non linéaire. Les interceptes et les pentes obtenues n'ont pas de signification biologique. L'inconvénient majeur de cette analyse est sa faible capacité d'inférence. Pour chaque individu, on réalise une régression à partir de ses propres données. Comme conséquence, le nombre de termes dans l'équation exponentielle va varier d'un individu à l'autre (Sheiner, 1984; Welling, 1986).

La régression linéaire ou linéarisée permet une bonne prédiction de la concentration plasmatique d'un principe actif, à un temps donné, lorsqu'on connaît la dose administrée. Il faut que l'équation employée soit la solution analytique du système compartimental approprié. Ainsi, le calcul des différents paramètres pharmacocinétiques du modèle compartimental se fera à partir des micro-constantes préalablement déterminés (Sheiner, 1984).

2.2.6.2. Analyse pharmacocinétique de population

De nos jours, le recours à la modélisation et aux simulations d'essais cliniques, est devenu une étape indispensable au développement des médicaments, afin d'augmenter les chances de réussite d'un principe dans les quatre étapes du développement de médicament. Ceci est très important, si on considère les sommes drastiques investies pour le développement d'un principe actif (Sheiner et Steimer, 2000). Contrairement aux analyses individuelles, l'analyse de population élucide la structure du système pharmacocinétique et permet la détermination de la distribution des paramètres pharmacocinétiques (Ette et Williams, 2004b).

2.2.6.2.1. Méthodes à deux étapes

Cette méthode connue en anglais par la désignation « *standard 2-stage* » consiste dans une première étape à estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels, et dans une deuxième à calculer pour chaque paramètre la valeur moyenne et les variances-covariances ainsi que l'erreur résiduelle associée. Les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été établis en utilisant une approche individuelle présentée dans la section d'analyse individuelle. C'est une pseudo analyse de population car elle ne considère pas l'intégralité des données de tous les individus pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques. Aussi, elle nécessite que le nombre d'observations par individu soit suffisant pour estimer les paramètres pharmacocinétiques spécifiques à chacun. Elle exige également l'hypothèse de normalité sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques (Ette et Williams, 2004b).

2.2.6.2.2. Analyse de population proprement dite

Elle revient à associer à un modèle statistique à un modèle mathématique afin d'examiner la distribution statistique des paramètres pharmacocinétiques et ceux à l'échelle inter et intra individuelle. Cette association est décrite dans l'équation 24 (Ette et Williams, 2004b):

Équation 24: Équation décrivant la réponse obtenue dans un modèle de population

$$Y_{ij} = f(t_{ij}, \theta_i) + \varepsilon_{ij}$$

Légende: Y_{ij} , Concentration plasmatique observée pour un sujet i au temps j ;
 θ_i , hyperparamètres du modèle pour le $i^{\text{ème}}$ sujet ; t_{ij} , temps de mesures chez le $i^{\text{ème}}$ sujet ; ε_{ij} , l'erreur résiduelle.

Pour créer un modèle de population il faut disposer de données pharmacocinétiques (les schémas d'administration et les profils de l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques) ainsi que des données démographiques (sexe, âge, poids vifs ...) qui représentent les co-variables et éventuellement des données d'ordre pharmacodynamique (effets observés) si on souhaite réaliser une analyse

pharmacocinétique pharmacodynamique (Urien, 2003). En effet cette analyse nécessite un échantillon suffisamment grand pour pouvoir obtenir des distributions statistiques. Les paramètres du modèle vont être estimés simultanément pour tous les individus. Elle considère l'intégralité des données de tous les individus pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques (Ette et Williams, 2004a).

La première étape dans une analyse de population consiste à créer un modèle pharmaco-statistique qui va décrire nos données. En second lieu, il faudra identifier les co-variables en recherchant les relations qui existent entre les paramètres du modèle et les caractéristiques propres aux individus. La dernière étape consiste à introduire ces co-variables dans le modèle, ceci permettra d'améliorer les performances prédictives de ce dernier. Les facteurs pouvant expliquer la variabilité des réponses observées et par conséquent identifier des sous groupes (toxicité/surdosage ; inefficacité/sous-dosage). Le modèle ainsi obtenu nous permettra de maximiser l'efficacité des traitements (Urien, 2003).

La sélection des co-variables se fait suite à des analyses exploratoires qui portent sur les effets des co-variables sur la variation des estimés des paramètres pharmacocinétiques du modèle de base. L'examen de la distribution des paramètres pharmacocinétiques ainsi que celle des co-variables conditionnera le choix des tests statistiques qui seront utilisés pour la mise en évidence de relations potentiellement pertinentes. Toutefois, il ne suffit pas de déterminer une relation significative entre les co-variables et les paramètres. Il est primordial de déterminer la forme de cette relation. Par conséquent, l'examen de graphique de type nuages de points, boîtes à moustaches, graphiques de régression et histogrammes est moyen très puissant qui va nous permettre de confirmer la forme des relations attendues, la grandeur de leur effet et éventuellement de découvrir des relations inattendues (Ette et Ludden, 1995)

Le tableau II est une synthèse des avantages et inconvénients de la modélisation de population à partir de revues qui ont porté sur ce sujet (Ette et Williams, 2004a) :

Tableau II : Avantages et inconvénients de la modélisation de population

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Permet de réduire le nombre de prélèvement par individu • Accessibilité des études pharmacocinétiques aux populations cibles (patient, âges extrêmes) • Évaluation de l'influence de co-variables sur la variabilité interindividuelle en les incluant dans le modèle • Les temps de prélèvement qui ne doivent pas être réalisés tous au même moment • Possibilité d'inclure dans une même analyse des patients ayant : des voies d'administration différentes, des doses 	<ul style="list-style-type: none"> • Un échec de l'analyse, toujours à redouter, il faut être sûr de son plan expérimental et surtout du choix des temps de prélèvement. • L'effectif des individus doit être d'autant plus élevé que le nombre d'échantillon par individu est faible • Analyse complexe dont on ne sait jamais combien de temps elle va durer • La validation du modèle final obtenue est toujours sujette à discussion • Les formations en modélisation de population ne sont pas nombreuses et les logiciels dévolus à ce type d'analyse

différentes et des durées de traitement ne sont pas d'un apprentissage facile
différentes

- Reconnue par les instances administratives qui gèrent le médicament
-

Il existe plusieurs algorithmes qui permettent l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et leurs variances (Ette et Williams, 2004b).

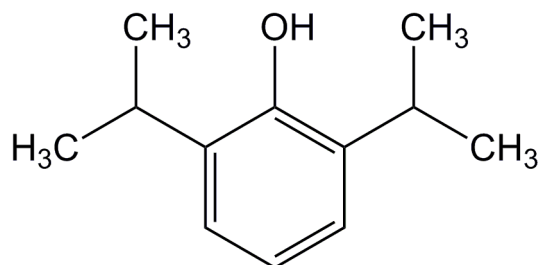
3. Pharmacologie du propofol

Le propofol est un agent anesthésique dont l'utilisation dans le milieu vétérinaire gagne, au fil des années, de plus en plus en popularité aussi bien pour l'induction que pour le maintien de l'anesthésie. En effet, le propofol est un anesthésique particulièrement efficace chez le rat, la souris, le chien, le chat, le cochon et le mouton (Bazin et coll., 2004). Toutefois, son utilisation chez le lapin est controversé certains auteurs ont rapporté que le propofol provoque une dépression respiratoire avant d'atteindre un niveau d'anesthésie chirurgicale (Bazin et coll., 2004).

3.1. Structure et propriétés physico-chimiques du propofol

Le propofol, dont la structure chimique correspond au 2,6-di-isopropyl-phenol, est un alkylphenol bi-substitué en position ortho par rapport à la fonction alcool du cycle benzénique (Figure 15). A température ambiante, dans sa forme pure, le propofol est une huile avec une couleur jaunâtre d'une densité de $0,955 \text{ g/cm}^3$, qui se solidifiera à 19°C (Baker et Naguib, 2005).

Figure 15. Structure chimique du Propofol



Avec un pKa d'environ 11, il se retrouve sous la forme non ionisée au pH sanguin. Son groupement benzène ainsi que les groupements isopropyl qui lui sont substitués lui confèrent une grande liposolubilité. Ceci s'explique par la valeur élevée de son coefficient de partage Octanol / eau ($\log P = 4,16$) (Baker et Naguib, 2005). Par conséquent, ces deux caractéristiques permettent une diffusion rapide de cette molécule à travers la barrière hémato-encéphalique. Il est peu soluble dans l'eau au pH physiologique : sa solubilité dans

l'eau est de l'ordre $8,4 \cdot 10^{-4}$ mol / L (Farinotti, 1994). Ses propriétés physico-chimiques font que sa commercialisation par les laboratoires pharmaceutiques se fait sous forme d'une émulsion lipidique. L'emploi de ces émulsions doit être immédiat en raison de l'absence d'un agent de conservation antimicrobien.

Le propofol est commercialisé sous forme d'émulsions lipidiques (mélanges de triglycéride de longues et moyennes chaînes) à 1% (10mg/ml) de propofol. Cette formulation contient de l'huile de soja, des œufs purifiés et du glycérol. Avec ce mélange de triglycérides, on a une meilleure encapsulation et de faibles concentrations libres de propofol. Les dénominations commerciales pour les préparations vétérinaires sont Rapinovet®, Propoflo® alors que Diprivan® est une préparation humaine (Papich, 2011).

3.2. Propriétés pharmacocinétiques du propofol et facteurs de variation

3.2.1. Variation des concentrations plasmatiques en fonction du schéma d'administration

Dans la pratique vétérinaire, le propofol est utilisé aussi bien pour le maintien que l'induction de l'anesthésie. Le maintien de l'anesthésie au propofol se fait soit par des bolus répétés qui permettront le maintien d'une concentration efficace tout au long de la procédure, ou par une perfusion de propofol à débit constant (Nolan et Reid, 1993; Hall et coll., 1997). Suite à l'arrêt de la perfusion à débit constant, on assiste à une chute rapide des concentrations plasmatiques ; celle-ci est dominée principalement par le processus de distribution. Par la suite, on a un ralentissement de la diminution des concentrations plasmatiques qui traduit le phénomène de redistribution, d'où la longueur du temps de demi-vie d'élimination du propofol. En effet, la longueur du temps de demi-vie d'élimination est due à la lenteur du retour du principe actif des compartiments extravasculaires vers le compartiment intravasculaire. La cinétique de décroissance du profil des concentrations plasmatiques du propofol a été décrite par des équations bi-exponentielle (Zoran et coll., 1993) et tri-exponentielle (Nolan et Reid, 1993), selon les études. Aussi, la caractérisation de la pharmacocinétique du propofol a fait l'objet de plusieurs études chez le chien. Notamment, par des analyses pharmacocinétiques individuelles par le moment statistique (Nolan et Reid, 1993; Hall et coll., 1994), par une régression non linéaire interprétée sur la base d'un modèle mamillaire à deux compartiments (Reid et Nolan, 1993; Zoran et coll., 1993), par une analyse compartimentale avec un modèle mamillaire à 3 compartiments (Cai et coll., 2012), et enfin, une analyse compartimentale de population avec un modèle mamillaire à 3 compartiments (Lee et coll., 2009).

3.2.2. Absorption

Le propofol est une drogue hautement hydrophobe, ce qui lui confère un caractère irritant lors d'administration intramusculaire et limite sa diffusion tissulaire. La toxicité tissulaire locale du propofol demeure une préoccupation pour les chercheurs. En effet, une inflammation des tissus et une nécrose marquée ont été observées lors d'injection intramusculaire du propofol chez le rat. On ne sait toujours pas quelles propriétés physico-chimiques du propofol pourraient provoquer ces lésions localement. L'hydrophobie de la drogue et/ou le groupement hydroxyle du phénol constituent un facteur limitant à son utilisation par voie I.M. (McKune et coll., 2008). Ainsi, la douleur ressentie par les patients suite à une injection intradermique du propofol est due à une activation des récepteurs de la capsaïcine sensible à la chaleur nociceptive TRPV1 et du récepteur TRPA1 sensible au froid nociceptif (Fischer et coll., 2010).

Dans le cadre d'une étude effectuée sur des porcelets visant à déterminer la biodisponibilité du propofol suite à son administration par les voies I.V. et intra-rectale, les chercheurs ont estimé que ce paramètre pharmacocinétique était égal à 0.4%. Les concentrations plasmatiques du propofol sont demeurées extrêmement faibles. En effet, cette faible biodisponibilité pourrait être due à un des trois facteurs suivants : une mauvaise dissolution de la formulation de propofol utilisée, une mauvaise absorption ou encore un effet prononcé du premier passage hépatique (Cozanitis et coll., 1991).

Une étude *in vivo* portant sur les rats visant à évaluer la contribution relative de la muqueuse intestinale, du foie et des poumons dans le métabolisme pré-systémique du propofol a révélé l'importance de l'effet du premier passage à ces trois niveaux. Lors d'administration orale, le propofol fait l'objet d'un important premier passage au niveau digestif, ainsi seulement 10% de la dose administrée se trouve sous forme inchangée, au niveau systémique. L'élimination pré-systémique du propofol serait attribuée au phénomène d'extraction au niveau de la muqueuse intestinale puis, à un moindre degré, à l'action du foie et des poumons. Ainsi, les AUC calculés dans cette étude sont très faibles. Ceci suggère que les concentrations plasmatiques du propofol, suite à une administration orale, demeurent trop faibles pour être efficaces (Raoof, Augustijns, et coll., 1996).

En milieu clinique, propofol n'a pas d'activité anesthésique suffisante que s'il est administré par la voie intraveineuse, soit par perfusion continue ou par injections répétées (Watkins et coll., 1987).

3.2.3. Distribution

La nature physico-chimique conditionne la rapidité de distribution d'un principe actif. Le propofol est une petite molécule très liposoluble avec un coefficient de partage Octanol / eau ($\log P = 4,16$). Par conséquent, suite à son administration intraveineuse, le propofol est largement distribué dans tous les tissus (Baker et Naguib, 2005).

Le débit sanguin régional conditionne la rapidité de cette diffusion à travers les différentes parois capillaires et tissulaires. La rapidité de cette distribution aura pour conséquence une diminution drastique des concentrations plasmatiques au début, mais cette diminution va devenir très lente par la suite. Ceci correspond au processus de redistribution du propofol, d'où la longueur du temps de demi-vie d'élimination plasmatique du propofol (Rowland et Tozer, 2011f).

La distribution d'un médicament est affectée par de nombreux facteurs, y compris la composition corporelle, le débit sanguin de l'organe, et la liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires.

3.2.3.1. Composition corporelle

3.2.3.1.1. Race

La différence dans la composition corporelle en masse adipeuse entre les chiens de races croisées et les Greyhounds a été utilisée comme argument pour expliquer la différence observée au niveau des valeurs obtenues de volume de distribution à l'état d'équilibre. Ils ont rapporté un V_{ss} chez les races croisées égal à 1,5 fois le V_{ss} des Greyhounds (Zoran et coll., 1993).

3.2.3.1.2. Age

De manière générale, la distribution des xénobiotiques est fortement affectée par le vieillissement. Au cours du vieillissement, la composition corporelle varie avec une diminution de l'eau totale et de la masse musculaire et une augmentation du tissu adipeux. Ce phénomène serait plus marqué chez les hommes comparé aux femmes. En effet, entre les âges de 15 et 60 ans, la graisse corporelle augmente de 18 à 36% chez les hommes et de 33 à 48% chez les femmes (Crooks et coll., 1976). Cela aura pour conséquence une modification la distribution des médicaments en fonction de leur hydro- ou de leur liposolubilité (Legrain et Lacaille, 2005). On aura comme conséquence une augmentation du volume de distribution des agents liposolubles, ce qui tend à diminuer leurs concentrations plasmatiques et retarder leur élimination. Au contraire, les agents les moins lipophiles ont un petit volume de distribution et, par conséquent, seront rapidement éliminés. Par ailleurs, il faut tenir compte d'autres considérations, comme la fixation aux protéines plasmatiques et le coefficient d'extraction. Chez les humains, la grande sensibilité des personnes âgées conduit les cliniciens à réduire les posologies chez cette population (Servin, 1990). Le volume de distribution de la Digoxine, médicament hydrosoluble, diminue, le taux sérique augmente et la posologie doit ainsi être ajustée sur le poids. À l'inverse, les médicaments liposolubles, comme les psychotropes, s'accumulent au niveau du tissu adipeux, ce qui prolonge leur action (Legrain et Lacaille, 2005). A nos connaissances et en se basant sur la littérature disponible, il n'existe pas d'études qui ont porté sur l'effet de l'âge sur la distribution du propofol. Reid et Nolan n'ont pas trouvé de différence significative en réalisant une comparaison historique entre le V_{ss} (3864 ml) du propofol obtenu suite à l'induction de l'anesthésie au propofol chez des chiens gériatriques

(Reid et Nolan, 1996) avec le V_{ss} (4889 ml) du propofol obtenu lors d'une perfusion au propofol chez des jeunes chiens (Zoran et coll., 1993).

3.2.3.1.3. Poids vif

Chez les humains, il a été rapporté que le calcul de la dose de propofol nécessaire pour l'induction de l'anesthésie en fonction du poids vif a tendance à surestimer les doses nécessaires aux sujets obèses et sous-estimer celle des sujets maigres. Sachant que le propofol possède des effets hémodynamiques très importants, un éventuel surdosage peut entraîner un risque de dépression cardiovasculaire (Hirota et coll., 1999). Ainsi, les dosages de propofol peuvent être liés à la masse maigre et à l'indice de masse corporelle. La masse maigre représente la masse totale de la peau, des os, des muscles, des organes et des liquides du corps humain. Toutefois, l'utilisation de la masse maigre comme base pour le calcul des doses anesthésiques est difficile sur le plan clinique, en raison de la complexité d'estimation de ce paramètre. Plusieurs moyens directs et indirects permettant l'estimation de la masse maigre, ont été développés. Cependant, ils demeurent difficilement exécutables au chevet des patients. Il faut noter que l'indice de masse corporelle est fortement lié à la dose d'induction du propofol (Chassard et coll., 1996). D'autres chercheurs ont rapporté que la dose d'induction de propofol prédite à partir du poids vif devrait être réduite chez les patients obèses, car le volume du compartiment central est surestimé en utilisant le poids vif (Lind et coll., 1993). En effet, suite à son administration, le propofol se distribue initialement dans les tissus non gras. Par conséquent, en calculant une dose d'induction sur la base du poids vif on se retrouve à surestimer le volume de distribution central du propofol. D'autres auteurs ont trouvé une corrélation significative entre la concentration plasmatique de propofol et le débit de perfusion calculé à partir de la masse maigre. La dose d'entretien du propofol pourrait également être prédite à partir de la masse maigre, ce qui demeure une supposition qui nécessiterait des recherches plus approfondies. De nos jours, il existe deux dispositifs qui permettent la mesure de la masse maigre, à savoir, l'impédancemétrie bio-électrique (appareil mono-fréquence) et l'absorptiométrie bi-énergétique (rayons X).

Dans le cadre de la même étude, il a été démontré que la concentration plasmatique de propofol pouvait dépendre du poids corporel total au cours d'une perfusion à débit constant (Hirota et coll., 1999). Chez les individus obèses et à l'état d'équilibre, le volume de distribution du propofol peut être affecté par la proportion de tissu adipeux. Des cas de surdosage thérapeutique ont été découverts chez les personnes obèses chez qui la dose d'induction avait été calculée en fonction du poids vif (Hirota et coll., 1999). De ce fait, certains auteurs préconisent le calcul de la dose d'induction en fonction de la surface corporelle à la place du poids vif (Chassard et coll., 1996). La surface corporelle est mesurée à partir du poids vif et de la taille de l'individu. Il existe plusieurs formules pour le calcul de la surface corporelle. Ces formules varient entre les enfants et les adultes.

3.2.3.1.4. Sexe

Les mâles et les femelles diffèrent largement dans leurs compositions corporelles respectives. Suite à la puberté, chez les femmes, le pourcentage de tissu adipeux augmente au dépend du pourcentage. Par conséquent le pourcentage de gras est plus élevé chez les femmes comparé aux hommes. Les médicaments lipophiles, comme le propofol, auraient un plus grand volume de distribution chez les femelles comparé aux mâles. Par conséquent, le volume de distribution des agents hydrosolubles, comme les relaxants musculaires, serait plus petit chez les femelles. Ainsi, pour une même dose administrée, les femelles auraient des concentrations plasmatiques plus faibles que les mâles en agents liposolubles. Au contraire, la concentration plasmatique initiale d'un agent hydrosoluble sera plus élevée, comparée aux mâles (Pleym et coll., 2003).

3.2.3.2. Fixation aux protéines plasmatiques

La fixation aux protéines plasmatiques est un facteur affectant la distribution des médicaments, à savoir l'albumine pour les acides faibles, et l'alpha-1-glycoprotéine acide pour les bases faibles (Rowland et Tozer, 2011f). L'albunémie est plus faible chez les enfants comparés aux adultes. Chez les enfants, elle atteint des valeurs égales à celles des adultes à l'âge d'un an. La fraction libre des principes actifs est plus élevée chez les enfants et donc un volume de distribution plus élevé (McLeod et Evans, 1992) L'albuminémie tend à décroître chez les sujets âgés, d'où une moindre liaison protéique des molécules faiblement acides et, par conséquent, une augmentation de la fraction libre active et accessible à la dégradation. Par ailleurs, la proportion des molécules de alpha-1-glycoprotéine acide qui se lient aux molécules acides faibles semblent augmenter avec l'âge ce qui limite la fraction libre et active des molécules concernées (Servin, 1990).

Dans un cadre clinique (où les concentrations plasmatiques du propofol varient entre 1 et 10 µg/ml) il a été rapporté qu'une diminution de la capacité de fixation du propofol à l'albumine de 20% entraîne une augmentation de la fraction libre de 12 à 14%. Une diminution de la capacité de fixation à l'albumine de 50% va entraîner une augmentation de la fraction libre de 37 à 43% (Mazoit et Samii, 2001). L'augmentation de la fraction non liée se traduit par une augmentation du volume de distribution du propofol, et donc une augmentation des concentrations intracérébrales qui traduisent un prolongement de l'effet anesthésique (Mazoit et Samii, 2001; Hiraoka et coll., 2004). Par conséquent, la dose de charge nécessaire à l'induction de l'anesthésie sera faiblement affectée par une augmentation du volume de distribution. Mais le temps de réveil post anesthésique sera prolongée en raison de l'augmentation du temps de demi-vie d'élimination plasmatique. En pratique clinique, lors d'une perfusion continue au propofol ou lors d'une anesthésie au propofol avec des injections I.V. répétées il faudra réduire la dose de maintien pour assurer un débit de perfusion tissulaire constant et ne pas se retrouver dans une situation de surdosage thérapeutique (Mazoit et Samii, 2001).

L'interaction des hormones sexuelles sur la fixation aux protéines plasmatiques n'explique pas la variation observée dans le processus de distribution entre mâle et

femelle. Cet effet n'a pas de conséquences cliniques très importantes. L'œstrogène n'interagit qu'avec l'alpha-globuline et l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le taux d'albumine, principale protéine plasmatique, n'est pas influencé par le sexe. (Spoletini et coll., 2012).

3.2.3.3. Fixation aux érythrocytes

Le di-isopropylphénol étant hautement lipophile, se concentre principalement dans les zones riches en lipides tels que les globules rouges et le cerveau. Le propofol se lie fortement et de manière équivalente aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, et aux érythrocytes. Avec un hémocrite de 45% et une concentration plasmatique en propofol de 2 µg/ml, le propofol se fixe à 48 % aux protéines plasmatiques et 51 % aux érythrocytes (avec 16% au niveau membranaire et 35 % intracellulaire). Le reste du propofol à savoir 1.4% se retrouve sous forme libre (Mazoit et Samii, 2001). Une étude *in vitro*, visant à estimer les paramètres pharmacocinétiques du propofol dans le plasma et dans les globules rouges de rats suite à une administration I.V. de 10 mg/kg de propofol, a rapporté une clairance du propofol dans le plasma (130 mL/kg/min) nettement supérieure à celle observée dans les globules rouges (39mL/kg/min)(Beaudry et coll., 2005). Par conséquent l'AUC_{inf} est significativement plus faible dans le plasma (94254 ng/min/mL) par rapport aux érythrocytes (330650 ng /min/mL). Ceci traduit un niveau d'exposition plus élevé des érythrocytes au propofol comparé au plasma. Cette même étude a révélé un volume total de distribution du propofol dans le plasma est environ deux fois plus élevée que celui estimé dans les érythrocytes (2989 mL / kg par rapport à 1564 ml / kg). Aussi, le temps moyen de résidence (MRT) du propofol dans le plasma était inférieur que de sang (23.4 contre 40.0 h, respectivement), ainsi que le temps de demi-vie (21.4 min et 28.8 min, respectivement)(Beaudry et coll., 2005). D'où une persistance plus longue du propofol dans les érythrocytes comparé au plasma. Ils ont également noté que le coefficient de partage (K_p) entre les érythrocytes et le plasma diminuait au fil du temps, ce qui suggère une redistribution du propofol à partir des globules rouges vers plasma, où il est éliminé via le métabolisme hépatique et l'excrétion urinaire (Beaudry et coll., 2005). Par conséquent, la fixation du propofol aux globules représente un compartiment de stockage du propofol ou encore « compartiment éponge » (Riu et coll., 2000). Ainsi, une fois administré, l'anesthésique est rapidement séquestré dans les globules rouges. Au cours de l'anesthésie le propofol séquestré passe du sang vers le système nerveux central. Dans cette situation, le ratio concentration du propofol dans les érythrocytes et la concentration du propofol dans le système nerveux central constitue un facteur déterminant de la profondeur de l'anesthésie. Ceci pourrait supporter l'hypothèse que les globules rouges se comportent comme compartiment lipidique. Chez les rats, il a été démontré que la concentration du propofol dans les globules demeure élevée 15 min après le réveil de l'animal (Riu et coll., 2000).

Il existe plusieurs facteurs physiopathologiques qui peuvent entraîner une modification de la composition du sang modifiant ainsi la fixation du propofol aux différents composés du sang en particulier les érythrocytes et les protéines plasmatiques. Dans le cadre d'une dérivation cardio pulmonaire il a démontré que les propriétés de fixation aux érythrocytes n'a pas de conséquence appréciables sur la distribution du propofol. La

dérivation cardio-pulmonaire est connue pour entraîner une réduction du taux de protéines plasmatiques à savoir l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine à cause de l'hémodilution qui se produit (Hiraoka et coll., 2004). Chez les humains, il a été démontré que lors de dérivation cardio-pulmonaire sous anesthésie au propofol. La concentration plasmatique de la fraction libre du propofol a doublé et le taux de fixation aux érythrocytes a augmenté. Toutefois, il faut noter que la clairance d'élimination ainsi que l'état d'équilibre des principes actifs administrés en I.V. et possédant un taux d'extraction hépatique élevé ne sont pas influencés par une augmentation de la fraction non liée. On aura un prolongement du temps de demi-vie d'élimination, une augmentation du volume de distribution et donc un réveil post anesthésique plus lent (Hiraoka et coll., 2004).

En plus de sa large fixation intra-vasculaire le propofol se lie avec une grande affinité aux protéines tissulaires ce qui va entraîner un large volume de distribution (Mazoit et Samii, 2001).

3.2.3.4. Débit sanguin régional

La perfusion sanguine régionale est un facteur limitant pour la vitesse de la disponibilité des molécules libres et, par conséquent, la durée du délai d'équilibration entre les compartiments. Ainsi chez les humains on rapporte que la masse musculaire est plus perfusée chez les mâles en comparaison avec les femelles. Chez les femelles, c'est la masse adipeuse qui est plus perfusée. Ceci pourrait appuyer le fait que les médicaments lipophiles ont des volumes de distribution plus élevés chez les femmes comparés aux hommes (Soldin et coll., 2011).

3.2.4. Métabolisme

Chez l'homme et le chien, le propofol se caractérise par un coefficient d'extraction hépatique et rénal très élevé, d'où son élimination très rapide de l'organisme. Elle est majoritairement due au métabolisme de phase II qui est la glucuronidation (Short et Bufalari, 1999). Les variations interindividuelles dans la biotransformation auront pour conséquence directes des variations dans le processus d'élimination du propofol ainsi que dans la réponse pharmacologique.

Nous allons relater dans cette section les facteurs de variation du métabolisme du propofol, à savoir l'espèce, l'âge, le sexe et le poids vif.

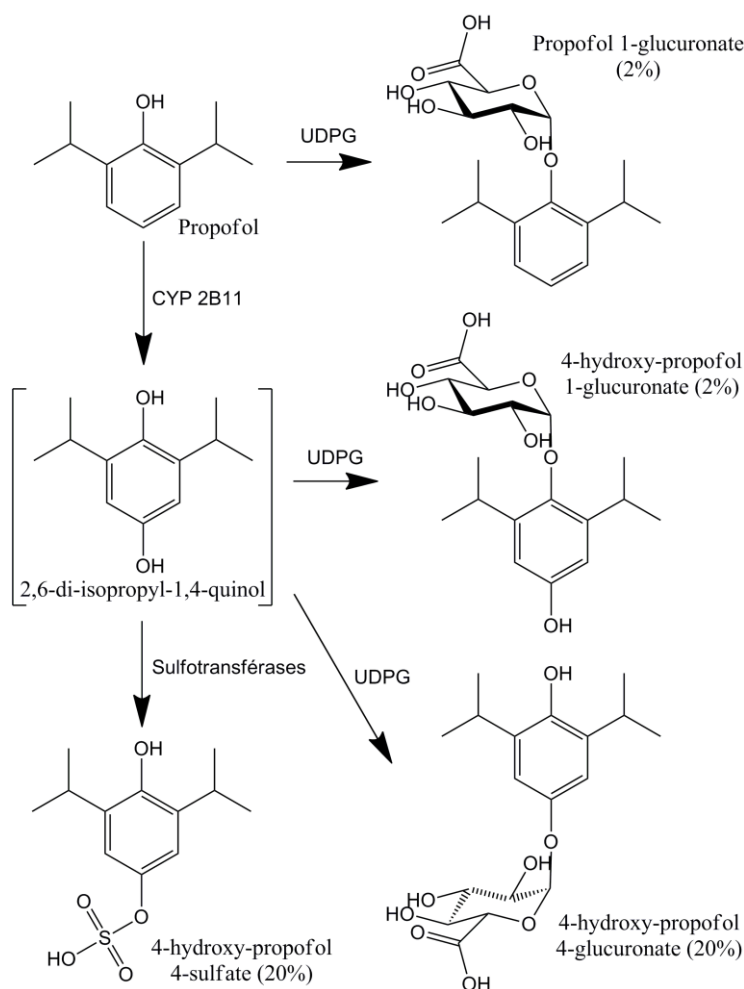
3.2.4.1. Espèce

La figure 16 illustre les principales voies aboutissant à l'élimination du propofol chez le chien (Simons et coll., 1991). Chez le chien le CYP2B11 est la principale isoenzyme incriminée dans l'hydroxylation du propofol, ceci a été démontré dans le cadre d'une étude expérimentale effectuée *in vitro* sur les microsomes hépatiques de chien. La

biotransformation du propofol en 4-hydroxy-propofol est l'étape limitante de la clairance de ce dernier (Hay Kraus et coll., 2000).

Chez l'homme, le métabolisme oxydatif du propofol est effectué principalement par l'isoenzyme CYP2B6 et, dans une moindre mesure, par CYP2C9 (Court et coll., 2001). Cette même étude, effectuée *in vitro*, a révélé que CYP2B6, qui est le principal déterminant de la variabilité interindividuelle dans l'hydroxylation de ce médicament, possède une activité enzymatique qui pouvait varier jusqu'à 19 fois entre les individus. Ce taux, relativement élevé, serait en rapport avec le nombre assez élevé d'individus participant à cette étude ainsi qu'à leur origine ethnique très variée, si on les compare à d'autres études sur le même sujet. La variation de l'expression du CYP2B6 au niveau hépatique serait influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. Toutefois, l'évaluation statistique n'a révélé aucune influence significative du sexe, de la race (origine ethnique) ou encore de l'âge sur le métabolisme oxydatif du propofol. Ceci serait dû à la taille de l'échantillonnage stratifié par groupe ethnique ainsi qu'à une grande variation dans la distribution des âges (Court et coll., 2001).

Figure 16. Schéma des réactions de biotransformation du propofol chez le chien



L'expression du CYP2B6 a été démontrée dans les poumons, les reins, l'intestin et le cerveau, tandis que CYP2C9 a été détectée dans les reins et l'intestin, mais pas dans les poumons ou les nerfs (Court et coll., 2001). Par conséquent, il est possible que le CYP2B6 puisse contribuer à la clairance extra-hépatique du propofol (Court et coll., 2001). Chez l'homme, ce métabolisme extra-hépatique a été mis en évidence dans le cadre de chirurgie de greffe hépatique. Ainsi, la présence de métabolite du propofol dans les urines quand le foie est exclu de la circulation générale suggère l'existence d'un métabolisme extra-hépatique pour le propofol (Veroli et coll., 1992). De plus, la clairance du propofol est supérieure au débit sanguin hépatique, ce qui vient appuyer la possibilité de l'existence d'autres organes de biotransformation (Gray et coll., 1992).

Chez les humains ainsi que chez les chiens, la glucuronoconjugaison et la sulfatation constituent les principales voies du métabolisme de phase II du propofol (Soars et coll., 2001). Chez l'homme, les principaux métabolites de phase II du propofol sont le propofol glucuronate et le sulfate de propofol (Simons et coll., 1991; Sneyd et coll., 1994). Le foie est le site majeur de la glucuronoconjugaison, cependant un certain nombre de tissus extra-hépatiques présentent des activités d'UDP-glucuronyl-transférase (UGT). L'isoenzyme rénale UGT1A9 est impliquée dans la glucuronoconjugaison de plusieurs médicaments, dont des phénols comme le propofol (Fujiwara et coll., 2007). Aussi, l'appareil rénal reçoit environ 25% du débit cardiaque. En conséquence, cet organe peut contribuer au métabolisme total des médicaments dans le corps. Cette contribution extra-hépatique à la glucuronoconjugaison est inférieure à celle du foie, néanmoins elle joue un rôle très important dans l'élimination des xénobiotiques (McGurk et coll., 1998). Cette étude a démontré que le rein est capable de métaboliser au moins 12 produits chimiques divers, composés de phénols simples ou des AINS via la glucuronoconjugaison. Chez l'homme la glucuronoconjugaison rénale du propofol impliquerait les isoenzymes UGT1A8 et UGT1A9, dont l'expression au niveau rénal est très supérieure par rapport au niveau hépatique (McGurk et coll., 1998). La glucuronoconjugaison du propofol via UGT1A9 (résultant en glucuronates de propofol) est responsable de 70% de sa clairance totale chez les adultes humains (Sneyd et coll., 1994). Les UGT1A7, UGT1A8, et UGT1A10 sont responsables de sa glucuronoconjugaison extra-hépatique. Des expérimentations *in vitro* utilisant des préparations de microsomes de foie humain, de reins et d'intestin grêle ont démontré que la glucuronoconjugaison de propofol était plus prononcée au niveau rénal et hépatique comparé à l'intestin grêle. La V_{max} de la glucuronoconjugaison du propofol était d'environ 3 à 3,5 fois plus élevée dans le rein que le foie et l'intestin grêle. Ceci suggère que le rein serait le principal organe responsable du métabolisme extra-hépatique du propofol (Raouf, van Obbergh, et coll., 1996).

Chez le chien, les métabolites majeurs sont les dérivés conjugués (glucuronate et sulfate) du 2,6-di-isopropyl-1,4-quinol (c.à.d., le 4-hydroxy-propofol), ce qui implique que le propofol subit un métabolisme d'hydroxylation préalablement aux réactions de conjugaison (Simons et coll., 1991). De nos jours, les études portant sur le développement de médicaments utilisent de plus en plus le chien en tant que modèle expérimental. Dans le cadre d'une étude *in vitro*, on vise à améliorer nos connaissances sur la glucuronoconjugaison canine et à évaluer son aptitude comme espèce modèle pour les études pharmacocinétiques. Celle-ci a révélé que, chez les Beagles, la majorité des

médicaments étudiés présentent une plus grande clairance intrinsèque (Cl_{int}) que chez les humains. Cette valeur élevée suggère que les médicaments sont plus rapidement éliminés par le foie canin comparé au foie humain (Soars et coll., 2001).

Chez le chat, du fait de sa déficience en glucuronoconjugaison, le réveil post-anesthésique avec le propofol est plus long en raison du prolongement du processus d'élimination chez cette espèce (Andress et coll., 1995).

3.2.4.2. Age

Toutes les études concernant la pharmacocinétique du propofol portant sur des patients humains ont rapporté que la clairance du propofol chez les personnes âgées est significativement inférieure à celles des adultes et des enfants. Ainsi, la valeur de clairance moyenne chez un individu âgé de 80 ans est égale à 8 mL/kg/min et celle d'un adulte dans la trentaine est égale à 22mL/kg/min (Schuttler et Ihmsen, 2000). Ceci pourrait s'expliquer par un métabolisme hépatique qui serait réduit chez les individus âgés, en raison de la diminution du débit de perfusion hépatique qui s'installe avec l'avancement de l'âge. Par conséquent, les personnes âgées ont des concentrations plasmatiques en propofol relativement élevées d'où leur sensibilité vis-à-vis de cette molécule (Servin, 1990). Ainsi, chez l'homme, l'effet de l'âge sur la clairance du propofol a été démontré dans le cadre d'une étude où des chercheurs ont établi un modèle compartimental de population avec comme co-variables pour la clairance l'âge est le sexe. Chez les femmes, la clairance systémique diminue de façon importante avec l'avancement de l'âge, contrairement aux hommes, chez qui, il n'y a qu'une légère diminution. Chez les femmes, il a été rapporté, dans le cadre d'une analyse de population, portant sur des adultes âgés de 14 à 92 ans, que la clairance systémique diminue de 20% avec l'avancement de l'âge contre une diminution de 20% chez les hommes. (White et coll., 2008).

Chez le chien, (Reid et Nolan, 1996) ont réalisé une comparaison historique, qui les a amené à supposer que les chiens gériatriques ont des clairances plus faibles que les jeunes chiens. Ces auteurs croient que cette différence serait liée à la diminution de l'activité des enzymes microsomaux hépatiques et d'une diminution du taux de perfusion hépatique.

A l'inverse, les nouveaux nés possèdent un arsenal enzymatique en développement et, par conséquent, limité par rapport aux individus plus âgés. Ceci les rend très sensibles aux surdosages. La clairance moyenne chez les nouveaux nés âgés de 4 à 25 jours est de 13.6 (3.7-78) mL/kg/min, ce qui est inférieur à celle des enfants âgés de 1 à 3 ans : égale 43 (35-74) mL/kg/min (Allegaert et coll., 2007). Chez les humains, il a été démontré que la maturation enzymatique des microsomes hépatiques suit une fonction exponentielle après la naissance. Elle atteint 100% de son activité à l'âge adulte (Morselli et coll., 1980). Une étude *in vitro* portant sur l'évolution de l'activité des CYP450 chez un groupe de chiens Beagles âgés de 3 semaines à un an a obtenu des résultats compatibles avec les résultats obtenus chez les humains. En effet, l'activité métabolique chez les chiens âgés de moins de 30 jours est largement inférieure à celle des adultes. Aussi, l'activité de la NADPH CYP450 réductase est corrélée positivement à l'âge, et ce, à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à 10 ans

(Kawalek et el Said, 1990). Cette observation est également valide pour les enzymes de glucuronoconjugaison. L'activité de ces enzymes chez les enfants est plus faible comparé aux adultes et elle est encore plus faible chez les nouveaux nés. Elle atteint un plateau à l'âge adulte (Allegaert et coll., 2009). Chez les chiens, la capacité de glucuronoconjugaison et de sulfatation des chiens Beagles âgés de 2 mois et demi est comparable à celle des chiens adultes (Kawalek et el Said, 1990).

3.2.4.3. Sexe

Plusieurs études effectuées chez les humains ont démontré que les concentrations plasmatiques du propofol mesurées chez les mâles sont plus élevées que celles mesurées chez les femelles, en dépit du dosage du propofol similaire (Ward et coll., 2002; Hoymork et Raeder, 2005; Kodaka et coll., 2005).

Chez les humains, dans le cadre d'une étude comparative des formulations commerciales du propofol, à savoir le *Diprivan*® et le *Propofol Lipuro*® (« *Propofol in a Medium-Chain Triglyceride Emulsion* »), les femmes avaient des clairances significativement supérieures à celles des hommes. Ce constat pharmacocinétique pourrait justifier le fait que les femmes récupèrent plus rapidement suite à l'arrêt de la perfusion. Toutefois, dans la même étude, les niveaux du BIS étaient similaires pour les deux sexes en dépit que les femmes avaient des concentrations plasmatiques inférieures à celles des hommes ce qui ne permet pas d'exclure une cause pharmacodynamique (Ward et coll., 2002). Il en est de même pour (Hoymork et Raeder, 2005), ils observent une baisse plus rapide des concentrations plasmatiques du propofol, à la fin de la perfusion. Les différences des profils cinétiques des deux sexes pourraient expliquer la cause de la rapidité de réveil chez la femme après l'anesthésie au propofol, ou encore une éventuelle différence dans la sensibilité au propofol. Une étude pilote conduite avec des microsomes hépatiques humains a démontré que le contenu en CYP2B6 des microsomes issus de femmes était 1,9 fois supérieur à ceux qui proviennent d'hommes (Loryan et coll., 2012). Similairement, ces auteurs ont observé que la concentration plasmatique de propofol 1-glucuronate chez les femmes est 25% supérieure à celle des hommes, une différence significative. Ce dernier résultat peut être associé soit à une activité de glucuronoconjugaison par l'isoenzyme UGT1A9 plus élevée chez les femmes, soit à une clairance rénale de ce métabolite qui est plus élevée chez les hommes. Aussi, les femmes avaient des concentrations plasmatiques de glucuronates de 4-hydroxy-propofol supérieures à celles des hommes, ce qui est compatible avec la différence de contenu de CYP2B6 entre les 2 sexes (Loryan et coll., 2012).

Chez les chiens, une seule étude a réalisé des comparaisons *in vitro* du contenu des microsomes hépatiques issus de chiens de races croisées. Celle-ci a rapporté que le contenu en CYP2B11 des microsomes hépatiques mâles est supérieur à celui des microsomes hépatiques issus de femelles. Toutefois, cette observation n'était pas statistiquement significative (Hay Kraus et coll., 2000).

3.2.4.4. Poids vif

Le propofol est une molécule qui possède un coefficient d'extraction élevé, par conséquent, sa clairance d'élimination dépend du débit sanguin hépatique et donc du poids de l'animal. Or, le débit hépatique augmente avec la masse corporelle selon une fonction de puissance (Rowland et Tozer, 2011c). Ceci nous amène à définir la relation allométrique entre la taille et les paramètres physiologiques (et pharmacocinétiques) chez les vertébrés. L'allométrie exprime la relation entre les mesures anthropométriques d'un individu et ses paramètres biologiques. En pharmacocinétique, le poids et la surface corporelle sont les deux mesures anthropométriques les plus utilisées. Les similitudes anatomiques, physiologiques et biochimiques chez les animaux peuvent souvent être généralisées et exprimées mathématiquement par des équations de puissance (Équation 25) :

Équation 25 : Formule définissant une relation allométrique entre deux variables continues

$$Y = a \cdot W^b$$

Légende: Y , paramètre physiologique ; W , poids vif ; a , coefficient empirique ; b , exposant allométrique.

Le nombre d'espèces, la gamme de poids corporel et les conditions dans lesquelles une étude a été conçue sont des facteurs qui affectent les valeurs du coefficient et de l'exposant pour un même principe actif (Standaert, 1988).

Il a été démontré que les paramètres pharmacocinétiques tels que la clairance, le volume de distribution, et le temps de demi-vie peuvent être mis à l'échelle allométrique avec des exposants respectifs approximatifs de 0.75, 1.0, et 0.25 (Boxenbaum, 1982). Pour d'autres auteurs, la valeur de l'exposant n'est pas constante. Par exemple, pour la clairance totale, on utilise un coefficient allométrique de 0.67 pour les médicaments ayant une élimination rénale exclusive et un coefficient de 0.75 pour les médicaments ayant une élimination autre (Anderson et coll., 2006). Ces exposants ont longtemps été utilisés pour faire l'extrapolation des paramètres pharmacocinétiques entre les espèces. D'autre part, il a été démontré que l'estimation des paramètres pharmacocinétiques du propofol à partir d'une graduation linéaire de la masse maigre apporte de la précision dans le dosage des adultes normaux et obèses (Coetzee, 2012).

Les équations allométriques ont permis de prédire les paramètres pharmacocinétiques du propofol chez l'homme en extrapolant des données provenant d'études animales. Dans le cadre d'études portant sur la pharmacocinétique du propofol, l'existence d'une relation allométrique entre les paramètres pharmacocinétiques des rats, des enfants et des adultes a été démontrée (Knibbe et coll., 2005). L'allométrie constitue aussi un outil très intéressant pour le développement de premiers schémas d'administration chez les enfants, une catégorie de patients où l'on observe de grandes variations du poids. Toutefois, il faut mentionner que l'application de l'allométrie ne peut être effectuée qu'au delà d'un certain âge. En effet, à partir de la naissance jusqu'à un âge

de 12 voire 18 mois, s'opèrent des changements physiologiques qui peuvent venir affecter la mise à disposition d'un principe actif (Knibbe et coll., 2005).

3.2.5. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Elle se définit comme une modification du profil pharmacocinétique d'un principe actif par un autre, et ceci va se répercuter par une modification du niveau d'exposition systémique du patient au médicament et/ou à ses métabolites. Par conséquent, on aura une modification de l'effet thérapeutique ou toxique.

Dans le cadre d'une étude *in vitro*, il a été démontré que l'androstérone et la phénylbutazone sont de faibles inhibiteurs enzymatiques du métabolisme de O-glucuronoconjugaison du propofol via la UGT1A9 avec des k_i (constante d'inhibition apparente de Michaelis-Menten) respectivement égale $32 \pm 2.7 \mu\text{M}$ pour androstérone et $38 \pm 3.4 \mu\text{M}$ pour la phénylbutazone (Liang et coll., 2011).

Dans le cadre d'une étude visant à mettre en évidence l'action du propofol, administré en perfusion, sur la distribution et le métabolisme du propranolol chez le chien, l'administration de propofol a produit des changements marqués dans la distribution des médicaments : le volume de distribution à l'état d'équilibre V_{ss} de propranolol a augmenté significativement de 54%, soit de 82.5 L (S.E.M. = 7.3 L) chez les chiens éveillés à 127.3 L (S.E.M. = 27 L) durant l'anesthésie au propofol. Cette augmentation du V_{ss} est accompagnée par une augmentation significative de la fraction libre du propranolol de 8.5% (0.7) chez les chiens éveillés à 14.0% (0.7) lors de l'anesthésie (Perry et coll., 1991). Toutefois, le phénomène de compétition pour la fixation aux protéines plasmatiques a longtemps été mal interprété en milieu vétérinaire. Ainsi, lorsqu'un médicament vient en déplacer un autre de son site de fixation aux protéines plasmatiques, on observe une augmentation de la fraction libre du principe actif déplacé, sauf si cette augmentation se fait de manière temporaire. En effet, le médicament libre ira se distribuer, mais étant sous forme libre, il va pouvoir être éliminé. Par conséquent, la fraction libre va augmenter de manière transitoire ainsi que la concentration. On assiste à une diminution, à long terme, de la concentration totale à cause des processus d'élimination. L'effet demeure inchangé (Toutain et Bousquet-Mélou, 2002). Ces mêmes auteurs ont rapporté une diminution significative de 40 % de la clairance intrinsèque alors que la clairance systémique et le débit de perfusion hépatique demeurent inchangés d'où la qualification du propofol comme faible inhibiteur du métabolisme (Perry et coll., 1991).

Le propofol est un inhibiteur de l'oxydoréduction par les iso-enzymes CYP3A4. Par conséquent, les principes actifs qui sont métabolisés via CYP3A4 trouvent leurs clairances diminuées. Citons comme exemples les opioïdes tels que le fentanyl, le midazolam et la cyclosporine (Steib, 1994)

Le propofol, comme la majorité des agents anesthésiques, du fait de leurs propriétés vasodilatatrices peuvent entraîner une diminution du débit hépatique et de la perfusion tissulaire. Plusieurs auteurs ont rapporté que le propofol est responsable d'une diminution du débit de perfusion hépatique, ce qui entraînerait une diminution de sa

propre clairance et celle des drogues qui lui sont associées. Chez l'homme il a été rapporté que le propofol est responsable d'une diminution de 14% du débit sanguin hépatique après son administration en bolus, à raison de 2 mg/kg de poids vif (Lange et coll., 1990). Ceci a également été prouvé chez les chiens (Coetzee et coll., 1989). Sachant que la clairance est fonction du débit de perfusion et du coefficient d'extraction, pour les médicaments qui ont un coefficient d'extraction élevé comme le propofol, le facteur limitant à leur clairance se trouve être le débit de perfusion hépatique (Rowland et Tozer, 2011c).

3.3. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques du propofol

Le mécanisme d'action du propofol est complexe. Le mécanisme d'action du propofol est le résultat d'une association entre toutes les interactions moléculaires individuelles (Trapani et coll., 2000).

3.3.1. Récepteurs ciblés par le propofol

La neurotransmission inhibitrice GABAergique constitue le principal site d'action de la majorité des anesthésiques, dont les anesthésiques hypnotiques comme le propofol. En effet, le GABA est le principal neurotransmetteur du système nerveux central des mammifères (Krasowski et coll., 1997). Le propofol agit sélectivement via les récepteurs GABA_A, qui sont des canaux chlorures. Les GABA_A possèdent une grande affinité pour le propofol : ce dernier agit directement sur les GABA_A en ouvrant leur canal pour permettre l'entrée d'ions Cl⁻ qui hyperpolarisent la membrane plasmique du neurone (Hales et Lambert, 1991). Il agirait également, mais à moindre degré sur les GABA_B, qui activent la protéine G couplée canaux Ca²⁺ et K⁺, entraînant ainsi une activation des canaux K⁺ et une inhibition des canaux Ca²⁺ voltage dépendant (Golan, 2008d).

Les récepteurs GABA_A sont des complexes pentamériques constitués de différentes sous-unités de glycoprotéines qui se combinent entre elles pour former un canal chlorure (Krasowski et coll., 1997). La majorité des anesthésiques (entre autres, les benzodiazépines et barbituriques) interagissent avec ces récepteurs : chacun possède un site de fixation qui lui est spécifique (Hales et Lambert, 1991). De plus, le propofol se fixe sur des sites allostériques du récepteur GABA_A qui permettront un prolongement de l'ouverture des canaux chlorure, et donc une inhibition plus importante (Sanna et coll., 1995; Krasowski et coll., 1997).

Outre son action sur la transmission GABAergique, le propofol agit sur plusieurs autres récepteurs incluant (Franks et Lieb, 1994) :

- Récepteurs glycine : ce sont des canaux chlorure sur lesquels le propofol exerce un effet agoniste allostérique (Daniels et Roberts, 1998).
- Récepteurs muscariniques M1 : ce sont des récepteurs couplés aux protéines G dont le neuromédiateur est l'acétylcholine (ACh). Le propofol exerce un effet antagoniste allostérique en inhibant la fixation de la l'ACh sur le récepteur M1

ou encore en inhibant l'interaction entre M1 et la protéine G (Nagase et coll., 1999; Murasaki et coll., 2003).

- Récepteurs glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-Aspartate) : ils sont activés par la fixation du glutamate et de la glycine. Le propofol est un antagoniste allostérique de ce type de récepteurs (Yamakura et coll., 1995).
- Récepteurs nicotiques : ce canal Na^+ ayant l'ACh comme neuromédiateur est antagonisé par le propofol en etc... (Violet et coll., 1997).

3.3.2. Action du propofol sur le système nerveux central et ses conséquences

Le propofol produit une dépression dose-dépendante du système nerveux central. Similairement aux autres agents anesthésiques, le propofol réduit l'activité métabolique générale du cerveau (Langley et Heel, 1988; Short et Bufalari, 1999). Il entraîne également une diminution de la pression artérielle cérébrale. Pareillement aux barbituriques, le propofol peut réduire les pressions intracrânienne et intraoculaire ; en effet, chez les patients humains ne souffrant pas de pathologie intracrânienne et dans des conditions normales de ventilation, le propofol réduit le débit sanguin cérébral de 26% à 51% (Vandesteene et coll., 1988; Short et Bufalari, 1999). Il diminue la pression de perfusion de 25% (Kochs et coll., 1992) (Short et Bufalari, 1999) et augmente la résistance vasculaire cérébrale de 51% à 55%. Dans une étude utilisant un animal hypoxique comme modèle, il a été rapporté que le propofol augmente la tolérance à l'ischémie cérébrale (Short et Bufalari, 1999).

Contrairement aux anesthésiques volatils, le propofol possède des propriétés anti-émétiques. En effet, il a été démontré que les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ sont insensibles à l'action du propofol, d'où son rôle primordial dans le contrôle des vomissements. Ceci pourrait expliquer la faible incidence de nausée et de vomissements lors du réveil post-opératoire (Tramèr, 2004).

3.3.3. Conséquences cardiovasculaires

Chez l'homme tout comme chez le chien, le propofol est à l'origine d'une diminution significative de la pression artérielle systémique et du débit sanguin (Lepage et coll., 1988; Nolan et Reid, 1993). L'origine de la diminution de la pression artérielle est la légère baisse de l'inotropie cardiaque associée à une vasodilatation induite par le propofol (Goodchild et Serrao, 1989; Pagel et coll., 1998). Son action vasodilatatrice est la conséquence de l'inhibition de l'entrée du calcium dans les fibres musculaires lisses (Guenoun et coll., 2000). Par son effet vasodilatateur on a une diminution des résistances vasculaires systémiques directes (Claeys et coll., 1988).

L'induction de l'anesthésie avec le propofol n'est pas associée à une tachycardie compensatrice (Cullen et coll., 1987; Short et Bufalari, 1999). En effet, cet agent anesthésique ne modifie ni l'activité sympathique du système nerveux autonome, ni la

sensibilité du baroréflexe. Il entraîne uniquement l'absence d'intégration centrale du signal; ceci autorise une fréquence cardiaque basse en dépit d'une pression artérielle basse (Cullen et coll., 1987).

Les facteurs hémorhéologiques sont affectés aussi bien de manière directe que de manière indirecte par les anesthésiques généraux et leurs métabolites. Les effets des anesthésiques sur la microcirculation sont spécifiques et dose dépendantes. Chez les rats, le propofol vient accentuer la déformabilité érythrocytaire chez les deux sexes. Toutefois, cette nuisance est plus prononcée chez les mâles en raison du rôle protecteur de l'imprégnation oestrogénique des femelles. Tout comme les autres anesthésiques généraux, son action négative sur la déformabilité érythrocytaire peut conduire à des désordres fonctionnels de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire (Arslan et coll., 2010).

Chez les chats, en raison de leur déficience métabolique en glucuronoconjugaison, l'administration répétée du propofol pour l'induction et le maintien de l'anesthésie est à l'origine d'une augmentation du taux de corps de Heinz. Cependant, son utilisation répétée à de faibles doses pour l'induction de l'anesthésie s'est révélée sécuritaire (Matthews et coll., 2004). De plus, il a été rapporté que l'importance de l'augmentation des corps de Heinz pourrait être en rapport avec la formulation utilisée ainsi le méthylbisulfite de propofol serait à l'origine d'une légère augmentation du pourcentage de ces malformations (Matthews et coll., 2004).

3.3.4. Conséquences respiratoires

L'utilisation du propofol est toujours associée à l'apparition d'une dépression respiratoire avec une baisse de la fréquence respiratoire et du volume (Keegan et Greene, 1993; Smith et coll., 1993). Chez le chien, une administration d'une dose très élevée de propofol a comme conséquence une perte de conscience rapide, ce qui entraîne une plus forte incidence de dépression respiratoire associée à des épisodes d'apnée (Short et Bufalari, 1999). Outre son utilisation dans le cadre d'une anesthésie très légère, le recours au propofol s'avère toujours associé à une bradypnée (Muir et Gadawski, 1998). Dans le cadre d'une étude visant à comparer l'incidence d'apnée avec quatre débits différents de pompes de perfusion contrôlés par un ordinateur, cette dernière diminue avec le temps dans les quatre groupes de chiens étudiés, mais elle était plus élevée avec les concentrations cibles les plus élevées. Il a été ainsi démontré ainsi qu'un débit de 3,5 ug / min offre une plus grande probabilité d'une induction d'anesthésie réussie sans une augmentation significative de l'incidence de l'apnée pour le patient (Musk et coll., 2005). L'incidence de cette apnée est dose dépendante (Muir et Gadawski, 1998; Musk et coll., 2005).

Les réflexes laryngés et de toux sont très diminués (Barker et coll., 1992). Le propofol est faiblement broncho-dilatateur (Short et Bufalari, 1999).

3.4. Propriétés pharmacodynamiques : relation concentration-effet et ses facteurs de variation

La réponse aux agents anesthésiques est différente selon les caractéristiques physiologiques ou encore pathologiques de chaque individu. Pour le propofol, le sexe et la co-médication sont des éléments à prendre en compte.

3.4.1. Sexe

Chez les humains, il a été rapporté que les femmes se caractérisent par un réveil post-anesthésique plus rapide que les mâles suite à une perfusion à débit constant de propofol. Cette même étude a rapporté que la fréquence de réveil rapide chez les femmes serait en moyenne égale à 3 fois celle des hommes et donc supérieur (Gan et coll., 1999). Les mâles seraient plus sensibles que les femelles au propofol. Il peut donc être nécessaire de diminuer la dose de propofol de 30-40% chez les hommes par rapport aux femmes dans le but d'atteindre des temps de récupération similaires (Pleym et coll., 2003). Le fait que les femmes sont moins sensibles aux effets hypnotiques du propofol comparées aux hommes pourrait être d'origine pharmacocinétique et, dans ce cas, la rapidité du réveil post-anesthésique est fonction de l'ampleur et de la rapidité du phénomène de redistribution, d'un large volume de distribution et enfin d'une clairance métabolique très élevée (Pleym et coll., 2003). Bien que les femmes tendent à récupérer plus rapidement suite à l'arrêt de la perfusion (temps nécessaires pour ouvrir les yeux est plus court), la qualité du réveil demeure moins bonne comparée aux hommes avec une durée de séjour dans la salle de réveil plus longue, souvent associée à des douleurs, des vomissements et des nausées (Buchanan et coll., 2011). Une autre étude a conclu que, pour des BIS similaires, les femmes ont des concentrations plasmatiques inférieures à celles des hommes. Les femmes seraient ainsi plus sensibles aux effets du propofol (Hoymork et Raeder, 2005). D'autres études visant également à mettre en évidence la différence de sensibilité du propofol entre les deux sexes n'ont abouti à aucune différence (Kodaka et coll., 2005). D'autres auteurs ont analysé les données, suite à une anesthésie au propofol contrôlée par l'électroencéphalogramme afin de mesurer la profondeur de l'anesthésie au propofol. Celle-ci a également révélé que les femelles récupèrent plus rapidement que les mâles. Ainsi, l'intervalle séparant l'arrêt de l'anesthésie du début de l'extubation trachéale est très court chez les femmes. Les dosages calculés à partir de la masse maigre et le poids vif sont plus élevés chez les femmes comparées aux hommes (Haensch et coll., 2009).

Comme l'état de l'anesthésie générale est la conséquence de l'effet obtenu suite à la fixation de la drogue sur les différents types de récepteurs présents au niveau du cerveau et de la moelle épinière, il est possible que la modulation de ces récepteurs soit altérée par les hormones stéroïdes sexuelles. Ceci pourrait venir expliquer les différences liées au sexe observées pendant et après l'anesthésie générale et la chirurgie (Manber et Armitage, 1999). En effet, la progestérone et ses métabolites ont des effets hypnotiques par action directe sur le complexe récepteur GABA_A. Cependant, les œstrogènes ont l'effet inverse ; elles agissent en inhibant les récepteurs GABA_A, entraînant une excitation cérébrale. Aussi,

l'œstrogène agit en augmentant la transmission excitatrice glutaminergique par potentialisation de la fixation glutamate au récepteur NMDA (Manber et Armitage, 1999).

3.4.2. Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

On parle d'interaction pharmacodynamique lorsque la réponse à un médicament est modifiée, s'il est associé à un second médicament au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier. Dans le cadre d'un protocole anesthésique, l'association du propofol avec d'autres molécules permet la réduction de la posologie et, par conséquent, il y aura la réduction du risque d'observer une dépression ventilatoire. Aussi, le propofol est un agent sédatif hypnotique avec de faibles propriétés analgésiques. Chez le chien, le recours à la prémédication avec le maléate d'acétylpromazine permet de réduire la dose moyenne d'induction de l'anesthésie avec le propofol. Aussi, le recours aux opioïdes ou à la médétomidine dans la prémédication des chiens réduit la dose d'induction du propofol de plus de 60% (Geel, 1991; Hall et coll., 1994). Également, l'association du propofol avec d'autres agents hypnotiques, comme le Thiopental et le Midazolam, est une association potentialisatrice via les récepteurs GABA_A, et permet aussi la réduction des doses de propofol nécessaires à l'induction (Steib, 1994).

4. Hypothèse et objectifs de cette étude

4.1. Problématique

Il est rapporté que les chiens anesthésiés avec le propofol peuvent se réveiller lorsqu'ils font l'objet de manipulations au cours de l'anesthésie. Ceci suggère que le schéma d'administration est non adapté aux caractéristiques physiologiques de l'animal, d'où une profondeur d'anesthésie insuffisante. L'examen de l'équation 26 ci-dessous montre que les concentrations efficaces à l'état stationnaire dépendent de l'adéquation du débit de perfusion à la clairance systémique.

Équation 26 : Formule de la concentration efficace lors de perfusion à débit constant

$$C_{SS} = \frac{Débit_{perf}}{CL}$$

En effet, cette revue de littérature permet de constater que certains facteurs physiologiques à savoir l'âge, le sexe, le poids vif et la race entraîneraient des variations des paramètres pharmacocinétiques de clairance et éventuellement le volume de distribution.

4.2. Hypothèse

Notre hypothèse est la suivante :

Il existe des paramètres physiologiques à savoir l'âge, le sexe, le poids vif et la généalogie du chien qui peuvent venir influencer la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de distribution et/ou d'élimination.

4.3. Objectifs

- Développer un modèle pharmacocinétique de population de base ; c'est un modèle qui décrira l'évolution des concentrations plasmatiques du propofol et estimera ses paramètres pharmacocinétiques au sein de la population cible.
- Réaliser des analyses exploratoires afin d'identifier des co-variables potentiellement pertinentes.
- En se basant sur les résultats de l'analyse exploratoire, nous allons développer un modèle pharmacocinétique de population avec co-variables afin de quantifier le pourcentage de variabilité qui est dû aux facteurs physiologiques, et éventuellement aux facteurs externes.

CHAPITRE 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Matériel

1.1. Description de la population

Nous disposons de données provenant d'une étude faite à la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal (Kerrar, 2001). Elle portait sur le diagnostic de signes précoces de la dysplasie de la hanche. L'étude a porté sur 44 chiens de généalogie connue : des Labrador (n=7), des Bouvier Bernois (n=10) et un croisement nommé Labernois (n=27). Ceux-ci sont issus du croisement de deux pères Labradors avec 6 mères de races Labradors ou Bouvier bernois et de deux pères Bouviers bernois avec 5 mères de races Labrador et Bouvier bernois.

Pour les besoins des procédures diagnostiques, ces chiens ont été anesthésiés à trois occasions : 6 mois (n=29), 12 mois (n=21) et/ou 24 mois (n=35). Le protocole expérimental était conforme aux directives du Conseil canadien de protection des animaux et a été approuvé par le comité de bioéthique de la Faculté de médecine vétérinaire

1.2. Conditions et procédures de réalisation de l'étude

Un jeûne a été maintenu 12 heures avant l'anesthésie. Tous les chiens ont été pesés et soumis à un examen physique ainsi qu'à une prise de sang veineux le jour même de la procédure. Cet examen consistait en la mesure de l'hématocrite, des solides totaux plasmatiques, de l'urée sanguine, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la température rectale.

1.2.1. Prémédication

Une Randomisation stratifiée des sexes entre les deux groupes de prémédication a été réalisée (Acépromazine 0,05 mg/kg, avec ou sans butorphanol 0,1 mg/kg). Au cours de cette période de deux années, plusieurs chiens ont été castrés. Toutefois, nous ne disposons pas de leur carnet de santé afin d'identifier les changements de statut de reproducteur.

1.2.2. Induction et maintien de l'anesthésie

Suite à l'administration de la prémédication, des cathéters intraveineux ont été placés dans les veines céphaliques gauche et droite pour permettre respectivement l'administration du propofol et la prise d'échantillons sanguins. L'induction de l'anesthésie a été réalisée par l'administration de plusieurs doses de propofol en bolus à raison de 1,25 mg/kg, toutes les 15 secondes, pour totaliser une dose permettant l'intubation endotrachéale de l'animal (Tableau III). Ce tube était alors connecté par un circuit d'anesthésie à une source d'oxygène à 100%.

Suite à l'induction, l'anesthésie a été maintenue par l'administration du propofol en perfusion pendant la durée du protocole visant à diagnostiquer la dysplasie de la hanche. La perfusion a débuté avec un débit de perfusion initiale de 0,36 mg/kg/min. Celui-ci a été ensuite ajusté aux paramètres cliniques observés pour chacun (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, ainsi que les réactions et le comportement de l'individu). Des doses de charge supplémentaires (1mg/kg) ont été administrées en cas de signes de réveil. En cours d'anesthésie, les animaux ont été soumis à des examens radiographiques nécessitant des tractions et des rotations des articulations des membres postérieurs. Une ponction de l'articulation coxo-fémorale a été réalisée dans le but de prélever du liquide synovial. La perfusion a été arrêtée une fois le protocole diagnostique achevé. Les animaux ont été gardés sous observation jusqu'à 4 heures après le réveil (Kerrar, 2001).

Tableau III : Statistiques descriptives des doses d'induction administrées aux chiens en fonction de l'âge et du sexe

Age (mois)	Sexe	Nombre d'individus	Dose (mg/kg)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	4.18	0.55	3.33	5.41
	Male	16	4.27	0.60	3.57	6.36
12	Femelle	13	3.86	0.49	2.98	4.5
	Male	8	3.61	0.71	2.72	5
24	Femelle	23	3.81	0.88	2.36	5.15
	Male	12	3.25	0.72	2.42	4.67

1.2.3. Échantillonnage sanguin

Des échantillons veineux (2ml) ont été prélevés via le cathéter avant, puis 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 150, 180, 240, 300 minutes après l'induction de l'anesthésie, de même à des temps spécifiques, à savoir : temps d'arrêt de la perfusion, de la réapparition du reflexe de déglutition, des recouvrements des positions sternales et debout ainsi que lorsque le chien redevenait mobile. Le plasma a été récolté après centrifugation à 4°C, puis conservé à -70°C jusqu'au moment de l'analyse (Kerrar, 2001).

1.2.4. Quantification du propofol

La quantification du propofol dans les échantillons prélevés a été faite selon la technique de chromatographie liquide à haute performance couplée à la détection fluorométrique avec les caractéristiques suivantes (Kerrar, 2001) :

- Longueur d'onde d'émission (276 nm),
- Longueur d'onde d'excitation (313 nm),
- Standard interne thymol,
- Plage analytique [35-2000] ng/mL,
- Exactitude entre 2,56 et 3,48%,

- Précision < 10%.

Au total, on a 85 schémas d'administrations, associés à leurs mesures de temps et de concentrations plasmatiques respectifs. Les chiens qui disposent d'une seule cinétique sont au nombre de 13, ceux qui disposent de 2 cinétiques, 21 et enfin, les chiens disposant de 3 cinétiques sont au nombre de 10.

2. Méthodes

2.1. Analyse pharmacocinétique compartimentale de population

Pour réaliser nos différentes analyses de population, nous avons utilisé le logiciel ADAPT version 5.

2.1.1. Présentation de ADAPT 5

Ce logiciel a été développé pour le traitement des données individuelles et les données de population (D'Argenio, 2009). Il offre les modules de calcul suivants :

- Simulation de profils pharmacocinétiques individuels ou de population, avec ou sans bruit aléatoire, à partir de paramètres connus (SIM)
- Estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels à partir de données de temps-concentration de P.A. (ID)
- Optimisation d'un schéma d'échantillonnage à partir d'un schéma d'administration connu et de paramètres pharmacocinétiques anticipés (SAMPLE)
- Estimation de paramètres pharmacocinétiques de population via l'algorithme de maximisation de l'espérance par maximum de vraisemblance (MLEM),
- Réitération à deux étapes (ITS),
- Estimation des paramètres pharmacocinétiques par une analyse compartimentale individuelle dans une première étape, ensuite, calcul de la moyenne ainsi que les paramètres de dispersion des paramètres pharmacocinétiques dans une seconde étape. C'est la méthode à deux étapes-STS
- Estimation des paramètres pharmacocinétiques au sein d'une population à partir d'un nombre faible de prélèvements par individu : Données naïves regroupées.

Ce logiciel est conçu pour la recherche aussi bien dans le domaine clinique que dans le domaine fondamental.

Adapt v.5 fonctionne en association avec un compilateur « Compaq Visual Fortran, version 6 ». Ce dernier associe le programme d'analyses contenant les équations différentielles respectives au modèle choisi ainsi que les covariances à une série de sous-

routines de traitement des données. Tout ceci est rentré selon un langage codé. Au niveau de l'interface Adapt version 5, on a 5 menus. L'interface nous permet d'exécuter plusieurs fonctions à savoir :

- Programme : permet de sélectionner un programme d'analyse individuelle ou de population ;
- Modèle : définit le modèle compartimental. Celui-ci est choisi dans la collection de la librairie d'Adapt ou encore il est créé par le pharmacocinéticien ;
- Données : représente la base donnée ;
- Paramètres : on spécifie dans ce menu la valeur des paramètres ;
- Batch : sert à entrer des commandes utilisées dans l'exécution du programme.

L'algorithme utilisé pour la réalisation de notre analyse de population est MLEM « Maximum de vraisemblance avec maximisation de l'espérance ».

2.1.2. Algorithme d'estimation MLEM

L'analyse compartimentale de population nous permet d'élucider simultanément la structure du système pharmacocinétique et les covariances entre ses paramètres. Elle considère l'intégralité des données de tous les individus pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques, d'où le qualificatif de « population ». Contrairement à une analyse individuelle, dans une analyse de population on cherche à estimer les distributions statistiques des paramètres pharmacocinétiques, leurs paramètres de dispersion (les variances) et les relations entre leurs distributions respectives (la covariance ainsi que deux paramètres d'erreur de variance (Sheiner et Steimer, 2000).

L'algorithme MLEM alterne deux étapes :

- La première (étape d'estimation E) consiste en une estimation des paramètres individuels. En effet, au niveau de notre population, chaque paramètre possède une distribution inconnue. Afin de déterminer la tendance centrale ainsi que les paramètres de dispersion de cette distribution, l'algorithme procède à un échantillonnage aléatoire selon une distribution connue (comme dans notre analyse où nous avons approximé selon une distribution Log-normale). Ainsi, il va pouvoir approximer la moyenne et la variance de la distribution.
- La deuxième étape (étape de maximisation M) met à jour la moyenne de la population ainsi que les paramètres de variance afin de maximiser la fonction de log-vraisemblance (log-likelihood) de l'étape E. Autrement dit, le log-likelihood est une probabilité d'observer nos données avec les moyennes et les variances calculées dans l'étape de l'estimation.

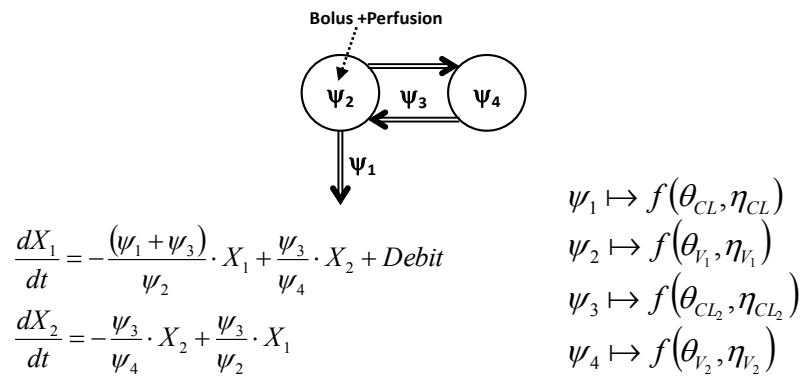
Les nouvelles valeurs de moyennes et de variances sont ensuite utilisées dans l'itération suivante pour ré-estimer les paramètres. Les itérations continuent jusqu'à la convergence (D'Argenio, 2009).

Afin d'identifier le nombre de compartiments qui composeront notre modèle de population, nous avons réalisé deux analyses de population. La première avec un modèle à

deux compartiments (Figure 17), et la seconde avec un modèle à trois compartiments (Figure 18). La comparaison de résultats de ces deux modèles sera présentée dans la section résultats de ce mémoire.

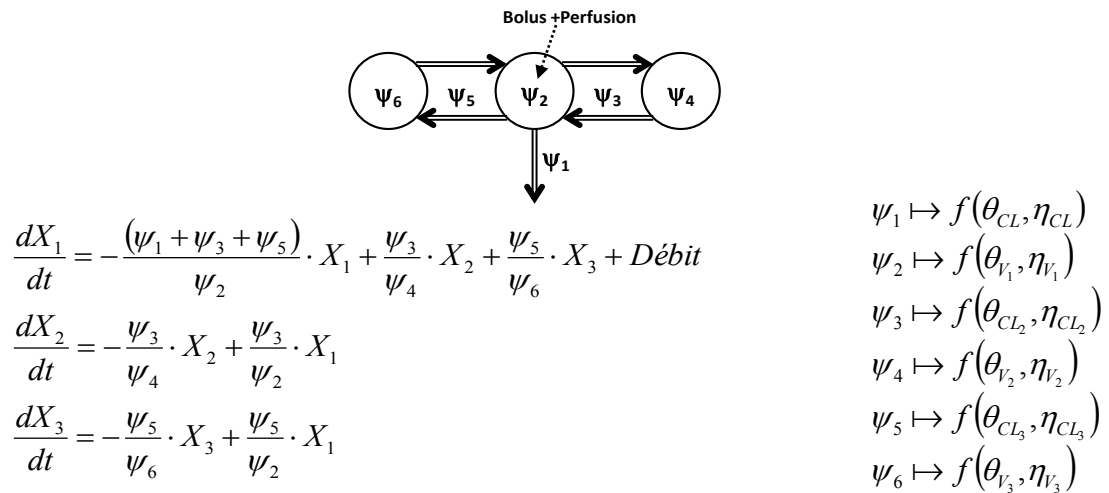
Dans un modèle à deux compartiments, le nombre de paramètres à estimer revient à 16 ; ce nombre contient : 4 paramètres pharmacocinétiques, 4 variances, 2 paramètres d'erreur et une demie matrice de covariance qui contient 6 paramètres (Figure 18). Dans un modèle à trois compartiments, le nombre de paramètres à estimer revient à 29, ce nombre contient : 6 paramètres pharmacocinétiques, 6 variances, 2 paramètres d'erreur et une demie matrice de covariance qui contient 15 paramètres (Figure 19).

Figure 17. Modèle mamillaire de population à 2 compartiments avec ses équations différentielles respectives



Légende : ψ_i , hyperparamètre pharmacocinétique i ; X_i , quantité de molécules dans le compartiment i ; f , distribution statistique ; θ , estimateur de tendance centrale ; η , estimateur de dispersion.

Figure 18. Modèle mamillaire de population à 3 compartiments avec ses équations différentielles respectives



Légende : ψ_i , hyperparamètre pharmacocinétique i ; X_i , quantité de molécules dans le compartiment i ; F , distribution statistique ; θ , estimateur de tendance centrale ; η , estimateur de dispersion.

Tel que rapporté à la section 3.2.1 de notre bibliographie, plusieurs auteurs rapportent que la mise à disposition du propofol par l'organisme serait mieux décrite par des modèles mamillaires à 2 ou 3 compartiments.

Pour choisir le modèle qui s'ajuste le mieux aux concentrations observées, différentes approches complémentaires sont disponibles. D'une part, des méthodes d'analyses graphiques permettent de détecter des patrons de tendance dans la distribution des résidus standardisés en fonction des variables du modèle pharmacocinétique. Les résidus standardisés sont les différences entre concentrations observées et prédites par le modèle (résidus), divisées par l'écart type de leur distribution. Les résidus standardisés se distribuent selon une loi normale centrée réduite (moyenne = 0 ; écart-type = 1). Un modèle pharmacocinétique qui s'ajuste correctement aux données expérimentales produit des résidus standardisés qui sont distribués aléatoirement autour de leur valeur moyenne, aussi bien en fonction du temps que des concentrations prédites. Par conséquent, la détection d'un patron systématique dans la distribution des résidus standardisés en fonction du temps et/ou des concentrations prédites est indicatrice d'un modèle pharmacocinétiques inadéquat (Ette et Ludden, 1995).

Pour juger du meilleur modèle, on s'est fié à la valeur aux valeurs du critère d'Akaike (AIC) de chaque modèle. C'est une mesure de la qualité de l'ajustement des données observées au modèle pharmacocinétique. Ce critère tient à la fois compte de la performance du modèle et de la complexité de ce dernier. Il s'applique aux modèles estimés par une méthode du maximum de vraisemblance. Sa formule de calcul est décrite dans l'équation 27 où L est la vraisemblance maximisée et p, le nombre de paramètres dans le modèle (D'Argenio, 2009). AIC dépend du nombre de paramètres estimés par le modèle;

Équation 27 : Formule du critère d'Akaike

$$AIC = -2 \cdot \log(L) + 2 \cdot p$$

Légende : L, valeur de la fonction de vraisemblance; p, nombre de paramètres estimés du modèle.

Le critère AIC représente donc un compromis entre le biais, diminuant avec le nombre de paramètres libres, et la parcimonie, volonté de décrire les données avec le plus petit nombre de paramètres possibles (Lancelot et Lesnoff, 2005). Plus la valeur d'AIC obtenue est petite, meilleur est le modèle. Le second critère le plus utilisé pour juger de la qualité du modèle est le critère d'information bayésien de Schwarz (BIC), il quantifie l'incertitude attachée à chaque modèle. Il est dépendant du nombre total d'observations (Équation 28).

Équation 28 : Formule du critère d'information bayésien de Schwarz

$$BIC = -2 \cdot L + p \cdot \log(n)$$

Légende : L, valeur de la fonction de vraisemblance; p, nombre de paramètres estimés du modèle, n, nombre d'observations

Les valeurs moyennes initiales des paramètres pharmacocinétiques ayant servi pour lancer les analyses de population à deux et trois compartiments ont été identifiés au préalable en réalisant avec nos données deux analyses de population avec la méthode à deux étapes (STS : standard two stage). Dans la première analyse, nous avons utilisé un modèle mamillaire à deux compartiments et dans la seconde un modèle mamillaire à 3 compartiments. Les échanges du principe actif entre les trois compartiments du modèle sont décrits avec deux clairances de distribution et une clairance d'élimination. Les clairances de distribution sont des estimateurs de la vitesse de transfert entre le compartiment central et deux compartiments périphériques. Nous avons également examiné la qualité de l'ajustement des données prédites par le modèle de population aux données observées pour chaque individu. Ceci nous a permis de conclure initialement, que le modèle mamillaire à trois compartiments décrivait mieux nos observations. Les moyennes et les covariances des paramètres pharmacocinétiques obtenues dans STS nous ont servi comme paramètres de départ dans les modèles de population de base à deux et trois compartiments.

2.2. Analyse exploratoire et identification des co-variables potentielles

Les résultats obtenus avec le modèle de base (sans co-variables) nous ont servi pour l'exploration des co-variables qui sont potentiellement responsables des variabilités inter-individuelles. Pour régresser cette analyse, nous avons utilisé le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.). Les tests statistiques ont été faits avec des régressions linéaires, et également des analyses statistiques descriptives bi-variées avec le modèle linéaire général. Les résultats du test sont significatifs lorsque la valeur de p est $< 0,05$. L'examen de nature de la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et les co-variables potentielles s'est fait avec le module d'« Analyses interactives des données » qui nous a permis de dresser des graphiques du type nuages de points, régression et boîtes à moustaches. Les co-variables testées incluaient : âge, sexe, père, mère, race, prémédication, poids vif et fréquence cardiaque.

2.3. Analyse pharmacocinétique avec le modèle de population avec co-variables

Au départ, l'élaboration du modèle avec co-variables s'est basée sur la grandeur de l'effet observé dans les relations obtenues initialement au cours de l'analyse exploratoire. Le sexe, les pères et les prémédications n'ont pas été explorés au début. Nous avons commencé par élaborer deux modèles ; le premier avec le poids, le second avec l'âge. On a par la suite comparé des estimés des co-variables d'âge et poids sur les paramètres pharmacocinétiques. L'estimé qui n'était pas significativement différent de zéro était éliminé. En effet, afin de respecter le principe de parcimonie de l'analyse de population, nous avons préservé la co-variable ayant l'estimé le plus élevé et, par conséquent, un effet plus important sur un paramètre pharmacocinétique donné. Ainsi, on a préservé le poids pour CL_t et V_2 et l'âge pour CL_3 et V_3 . Le modèle élaboré avec les co-variables poids et âge a révélé des estimés très faibles du poids et de l'âge sur CL_2 et V_1 .

Les chiens qui descendent des pères A et G et de le chien issus du croisement de la mère SAT et du père P avaient des valeurs de V_2 et V_3 significativement supérieures aux autres chiens.

Les résultats de chaque modèle ont été traités de la façon suivante :

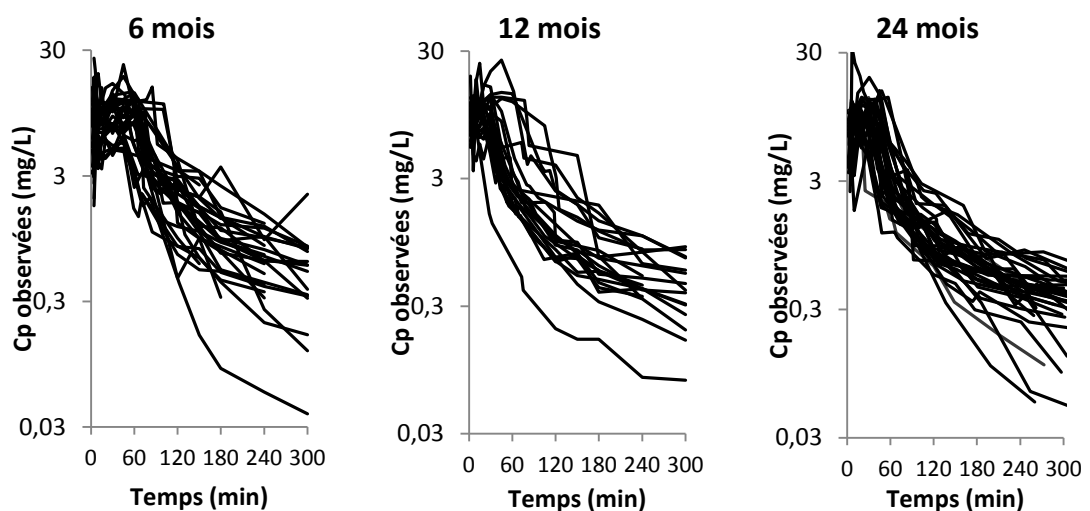
- Comparaison des AIC et BIC avec le modèle précédent ;
- Examen du pourcentage de variabilité ;
- Examen visuel de qualité de l'ajustement ;
- Réalisation des analyses exploratoires afin de vérifier si certains effets sont toujours présents ou s'ils se sont estompés.

CHAPITRE 4 : RÉSULTATS

1. Variation temporelle des concentrations

La figure 19 illustre les profils pharmacocinétiques du propofol chez nos chiens d'expérience, stratifiés par groupe d'âge. Il est à noter que la chute des concentrations plasmatiques suite à l'arrêt de la perfusion se fait de manière multi-phasique. Aussi, la variabilité des profils PK chez les groupes d'âge 6 et 12 mois semble être plus grande que chez les chiens de 24 mois d'âge (Figure 19, panneaux de gauche et centre, comparés au panneau de droite). Les plateaux de perfusion durent plus longtemps chez les chiens âgés de 6 et 12 mois.

Figure 19. Évolution temporelle des concentrations plasmatiques de propofol chez des chiens âgés de 6, 12 et 24 mois



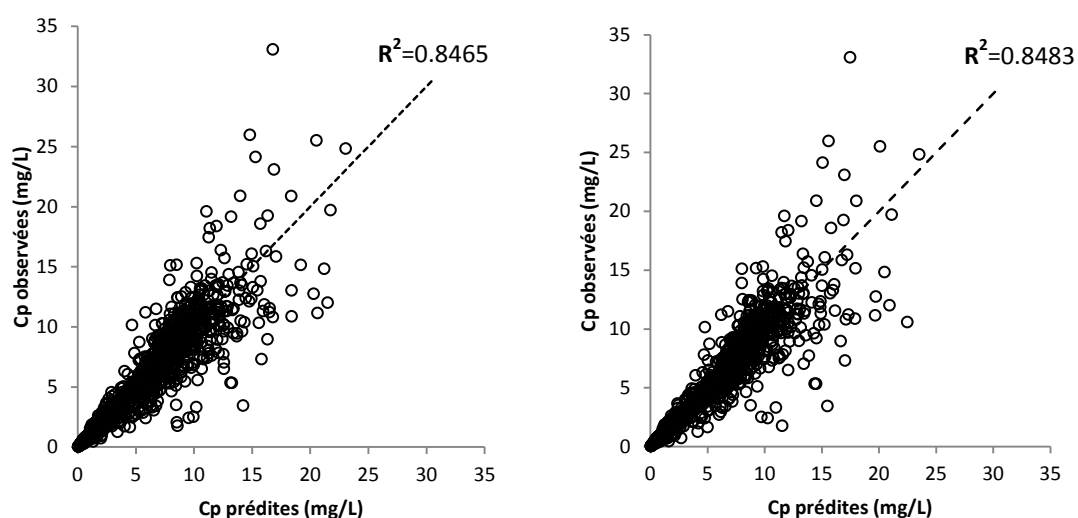
2. Analyses avec les modèles de population de base

2.1. Comparaison des qualités d'ajustement des modèles pharmacocinétiques employés dans cette étude

L'annexe I réunit les graphiques où l'on peut comparer l'ajustement des modèles pharmacocinétiques à 2 et à 3 compartiments aux concentrations plasmatiques de propofol mesurées chez chaque chien d'expérience utilisé à 6, 12 ou 24 mois d'âge. Pour la grande majorité des chiens, la qualité de l'ajustement des concentrations prédites aux concentrations observées est meilleure avec le modèle à 3 compartiments qu'avec le modèle à 2 compartiments. Ceci se manifeste principalement au cours de la phase de décroissance des concentrations (post-perfusion), qui correspond à la distribution et à l'élimination. Aussi le modèle à 3 compartiments s'est mieux ajusté aux bolus supplémentaires.

Dans la figure 20, on observe que dans le modèle à 3 compartiments, les concentrations observées s'ajustent mieux aux concentrations prédites individuelles comparé au modèle à 2 compartiments. Cela apparaît principalement pour les concentrations les plus faibles, qui correspondent à la phase de décroissance. Toutefois, il faut noter que les valeurs des R^2 des deux graphiques sont égales par conséquent la qualité de l'ajustement des concentrations observées aux concentrations prédites est semblable de manière générale pour les deux modèles.

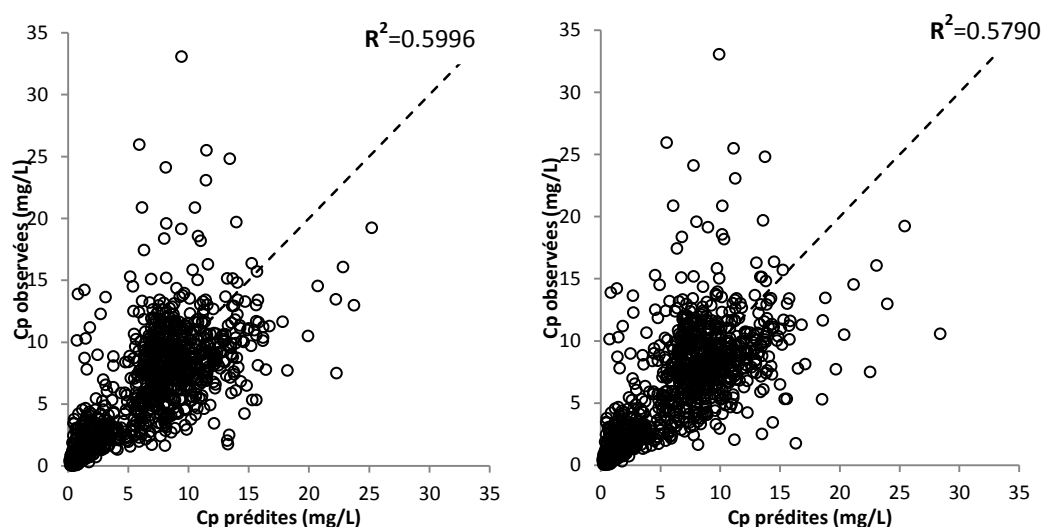
Figure 20. Concentrations plasmatiques observées de propofol en fonction des concentrations prédites pour chaque individu, conditionnellement aux modèles pharmacocinétiques de population de base à 2 (gauche) et à 3 compartiments (droite)



Légende : La qualité du modèle est jugée d'après la proximité des valeurs observées à la droite d'identité, qui correspond à la relation idéale $Cp_{\text{observées}} = Cp_{\text{prédites}}$.

La figure 21 illustre l'ajustement des concentrations observées en fonction des concentrations prédites à partir de l'individu moyen. La qualité de l'ajustement est moins bonne comparé aux prédictions individuelles pour les deux modèles ceci est démontré par des valeurs de R^2 très faibles pour les deux graphiques.

Figure 21. Concentrations observées vs. concentrations prédites par les modèles de population de base à 2 compartiments (panneau de droite) et 3 compartiments (panneau de gauche)



Légende : La qualité du modèle est jugée d’après la proximité des valeurs observées à la droite d’identité, qui correspond à la relation idéale $C_p \text{ observées} = C_p \text{ prédites}$.

Les valeurs d’AIC et de BIC du modèle de base à 3 compartiments sont inférieures à celle du modèle de base à 2 compartiments (Tableau IV).

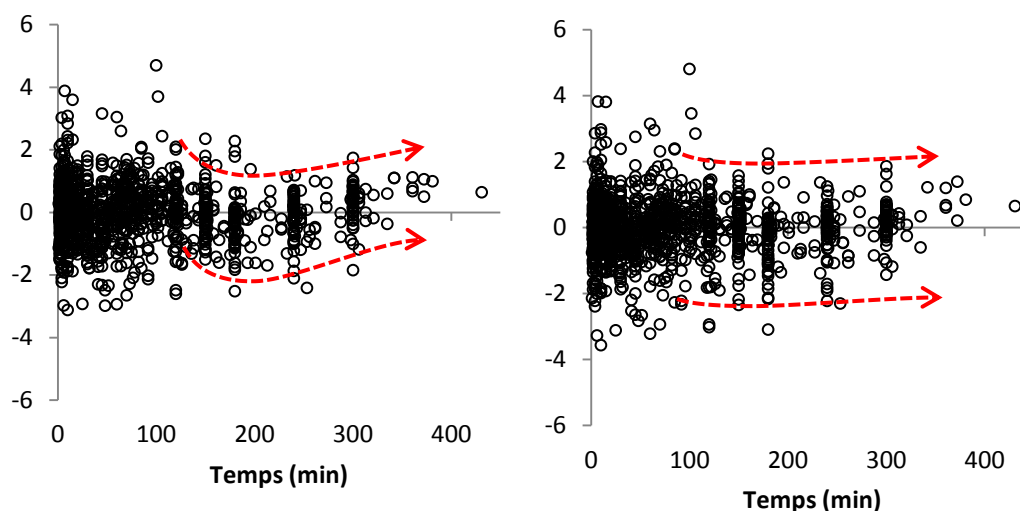
Tableau IV : Valeurs des critères de qualité d’ajustement d’Akaike et Bayésien de Schwarz des modèles pharmacocinétiques de population employés dans cette étude

Critère	Modèle	
	2 compartiments	3 compartiments
AIC	21073.8	20996.6
BIC	21156.0	21145.6

2.2. Analyse des résidus standardisés

On note à la figure 22 que les résidus standardisés en fonction du temps sont distribués de manière aléatoire de part et d’autre de l’axe des abscisses dans le modèle à 3 compartiments. Au contraire, dans le modèle à 2 compartiments, la distribution des résidus de part et d’autre de l’axe des abscisses se fait selon un patron systématique.

Figure 22. Distribution des résidus standardisés en fonction du temps de prélèvement des modèles pharmacocinétiques de base à 2 (gauche) et à 3 compartiments (droite)



Légende : les flèches pointillées facilitent l'identification de la forme de la distribution des résidus standardisés

2.3. Estimés des paramètres pharmacocinétiques du modèle de population à 3 compartiments

Les résultats présentés dans les sections 2.1 et 2.2 ci-dessus justifient l'utilisation du modèle de population à 3 compartiments pour la suite des analyses. Dans le tableau V, on note que les moyennes estimées des paramètres pharmacocinétiques sont très précises. En effet, le pourcentage d'erreurs résiduelles sur la moyenne varie entre 6.29% pour la CL_t et 21,2 % pour CL_2 . On note également des coefficients de variations élevés pour V_1 , V_2 , CL_2 et CL_3 , ce qui nous renseigne sur une grande variabilité inter-animale.

Tableau V : Paramètres estimés du modèle pharmacocinétique de base à 3 compartiments de population du propofol chez le chien, précision des estimations et variabilité inter-individuelle

Paramètre (unité)	Moyenne de population	%Erreur résiduelle	Écart type interindividuel	Coefficient de variation (%)	%Erreur résiduelle
CL_t (L/min)	0,65	6,29	0,24	38,1	15,6
V_1 (L)	2,6	17,3	2,04	79,0	21,8
CL_2 (L/min)	2,24	21,2	1,43	63,8	53,2
V_2 (L)	9,6	15,2	7,49	78,4	20,8
CL_3 (L/min)	0,42	9,29	0,199	47,3	21,9
V_3 (L)	46,4	15,8	40,6	87,5	21,5

3. Analyse exploratoire et identification des co-variables potentielles

3.1. Poids vif

Le tableau VI présente les valeurs moyennes de poids vifs dans les 3 groupes d'âge, à savoir 6, 12 et 24 mois, ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

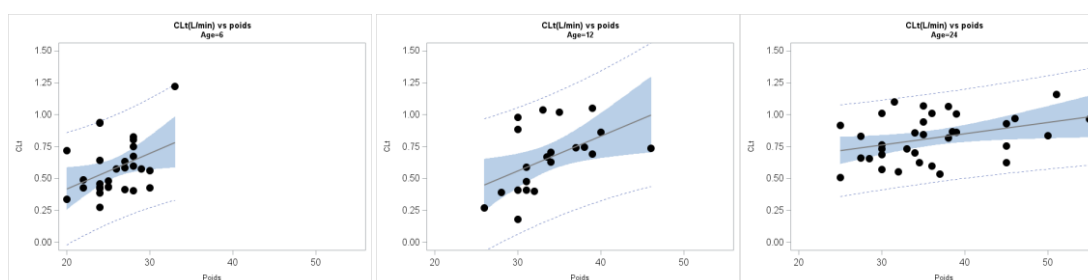
Tableau VI : Statistiques descriptives du poids vifs chez les 3 groupes d'âge

Age (mois)	Nombre d'individus	Poids vif (kg)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	25,79	3,01	20	33
12	21	33,69	4,74	26	46
24	35	36,11	7,36	25	55

3.1.1. Clairance totale

Dans la figure 23, on observe que quelque soit l'âge, il y a une corrélation positive entre CL_t et le poids vif. La pente de la droite de régression est plus aigüe au plus jeune âge. Celle-ci tend à s'estomper avec l'avancement de l'âge. En effet, le test statistique nous permet de conclure qu'il existe une relation linéaire entre CL_t (L/min) et le poids vif (kg). Les valeurs de p du test de régression linéaire sont significatives pour les 3 groupes d'âge et sont respectivement égales à : $p=0.0330$ (6 mois), $p=0.0195$ (12 mois) et $p=0.0311$ (24 mois). Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.1567), 12 mois (0.2551) et 24 mois (0.1372).

Figure 23. Clairance systémique du propofol en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois

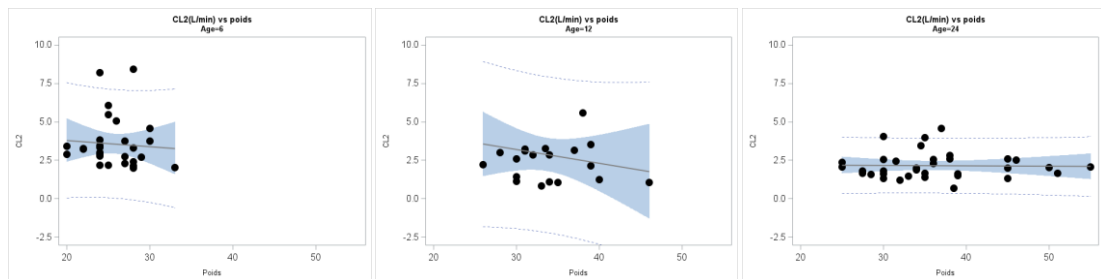


Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.1.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide

Quelque soit l'âge, on remarque dans la figure 24 que la variation du poids vif n'a aucun effet sur la variation de la CL_2 en L/min. En effet les trois droites de régression ne sont pas significativement différentes d'une droite horizontale. Par conséquent, on ne peut pas conclure à l'existence d'une relation linéaire entre le poids vif et CL_2 . Les valeurs des p statistiques des tests de régressions linéaires sont égales à 0.70 (6mois), 0.43 (12 mois) et 0.88 (24 mois). Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.0052), 12 mois (0.0319) et 24 mois (0.0006).

Figure 24. Clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 et 24 mois

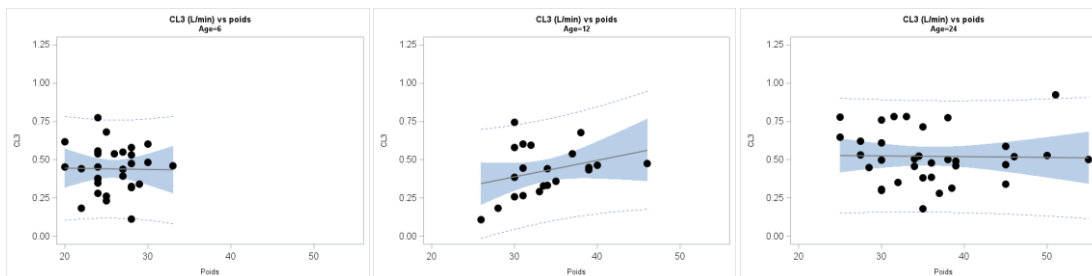


Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre pour les chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite pour les chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.1.3 Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration lente

Dans la figure 25 on peut noter que les droites de régression tendent à être horizontales. Les valeurs des p statistiques sont égales à 0.93 (6 mois), 0.15 (12 mois) et 0.89 (24 mois). Le poids n'a pas d'effet significatif sur les variations de la CL_3 . Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.0003), 12 mois (0.1043) et 24 mois (0.0005).

Figure 25. Clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois

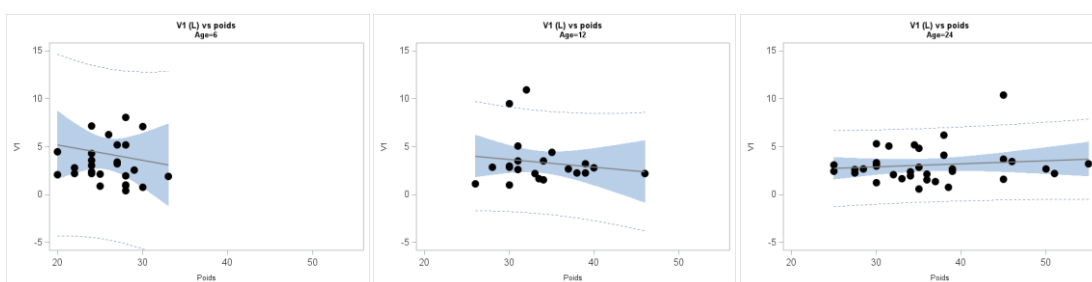


Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.1.4. Volume de distribution du compartiment central

Les pentes des droites de régressions pour V_1 ne sont pas significativement différentes de celle d'une droite horizontale (Figure 26). Par conséquent, les variations du poids vif n'expliquent pas les variations de V_1 . Les valeurs respectives des p statistiques sont égales à 0.55 (6 mois) 0.50 (12 mois) et 0.46 (24 mois). Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.0129), 12 mois (0.0239) et 24 mois (0.0172).

Figure 26. Volume de distribution du propofol dans le compartiment central en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois

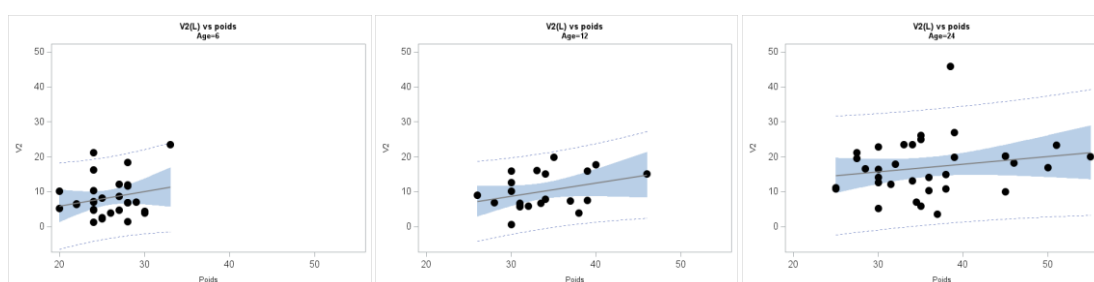


Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.1.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide

Quelque soit l'âge, il n'existe pas de relation entre les variations du poids vif et les variations de V_2 (Figure 27). Les valeurs respectives des p statistiques sont égales à 0.55 (6 mois) 0.24 (12 mois) et 0.24 (24 mois). Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.0488), 12 mois (0.1179) et 24 mois (0.0417).

Figure 27. Volume de distribution du propofol dans le compartiment périphérique à équilibration rapide en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois

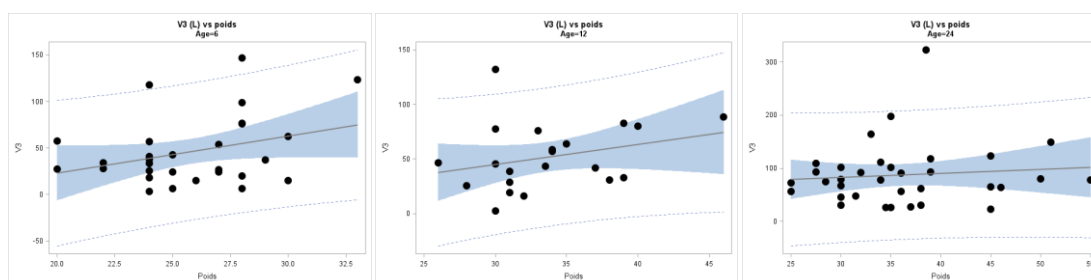


Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.1.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente

Quelque soit l'âge, les variations du poids vif n'expliquent pas les variations de V_3 . Les régressions linéaires décrivant la relation V_3 en fonction du poids vif sont non significatives (Figure 28). Les valeurs respectives des p statistiques sont égales à 0;08 (6 mois) 0;20 (12 mois) et 0;58 (24 mois). Les valeurs de R^2 sont respectivement égales à : 6 mois (0.1078), 12 mois (0.0832) et 24 mois (0.0094).

Figure 28. Volume de distribution du propofol dans le compartiment périphérique à équilibration lente en fonction du poids vif chez des chiens de 6 mois, 12 mois et 24 mois



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. Le poids est exprimé en kg. Les cercles correspondent aux données observées. La surface colorée en bleu correspond à l'intervalle de confiance 95%. La surface délimitée par deux traits discontinus correspond à l'intervalle de prédiction.

3.2. Âge

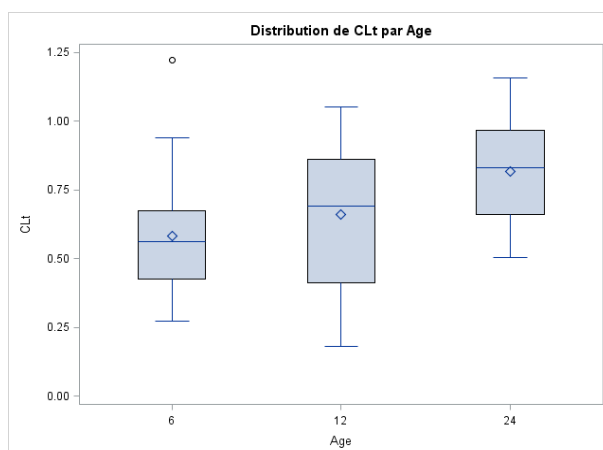
3.2.1. Clairance totale

On remarque une tendance à l'augmentation des valeurs de CL_t avec l'âge (Figure 29). La valeur moyenne de la clairance totale du propofol du groupe de chiens âgés de 24 mois est supérieure à celles de 6 et 12 mois (Tableau VII). Les observations du groupe 24 mois sont significativement supérieures à celles des 6 mois et 12 mois ($p < 0,0001$).

Tableau VII : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol, en fonction de l'âge des chiens d'expérience

Age	Nombre d'individus	CL_t (L·min ⁻¹)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	0,58	0,21	0,27	1,22
12	21	0,66	0,25	0,18	1,05
24	35	0,81	0,17	0,50	1,15

Figure 29. Distribution de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des chiens employés dans l'expérience



Légende : les segments horizontaux des boîtes à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

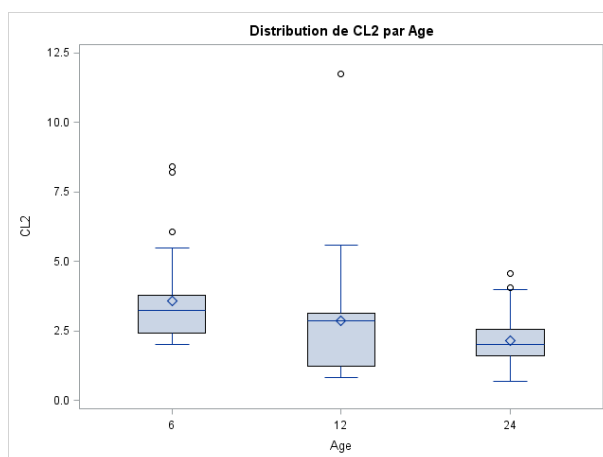
3.2.2 Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide

Dans la figure 30 on constate que les valeurs moyennes de CL_2 tendent à diminuer avec l'âge. Il y a une différence significative entre les moyennes des 3 groupes d'âge avec $p=0,0035$. L'application d'un Tukey-Kramer a révélé une différence de moyenne entre les groupes de chiens âgés de 6 et 24 mois. Les valeurs moyennes de CL_2 chez les trois groupes d'âge sont dressées dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens d'expérience

Age (mois)	Nombre d'individus	CL_2 (L·min ⁻¹)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	3,56	1,66	2,00	8,40
12	21	2,86	2,34	0,83	11,74
24	35	2,14	0,84	0,68	4,56

Figure 30. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

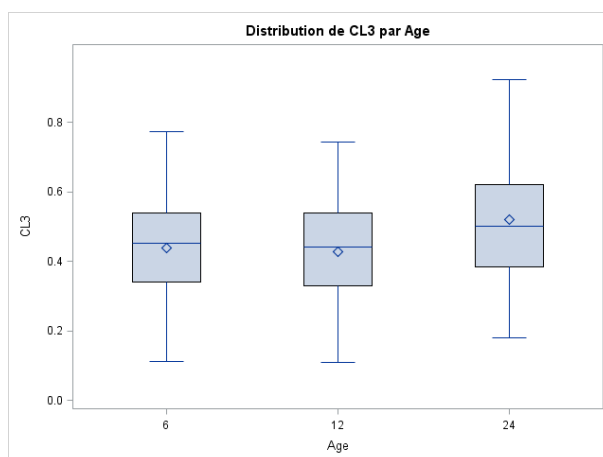
3.2.3. Clairance de distribution avec compartiment périphérique à équilibration lente

Dans la figure 31, on remarque que la valeur moyenne de CL_3 chez les chiens âgés de 24 mois est supérieure à celle du groupe 6 mois et 12 mois. Ces valeurs moyennes sont présentées dans le Tableau IX. La différence entre les observations des 3 groupes d'âge n'est pas significative, avec une valeur de $p = 0,057$.

Tableau IX : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens d'expérience

Age (mois)	Nombre d'individus	CL_3 (L·min ⁻¹)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	0,43	0,15	0,11	0,77
12	21	0,42	0,16	0,10	0,74
24	35	0,52	0,17	0,18	0,92

Figure 31. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

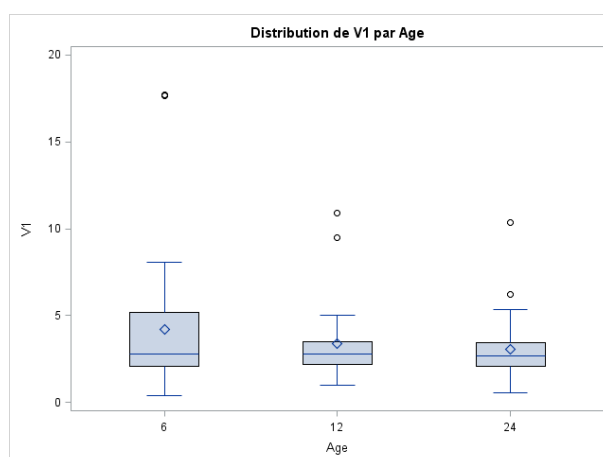
3.2.4. Volume de distribution du compartiment central

La figure 32 illustre la variation des estimés du volume central chez les 3 groupes d'âge. Il n'existe pas de différence significative entre les observations des trois groupes d'âge ($p=0,3039$). Toutefois, on note qu'il y a beaucoup de variation chez les chiens âgés de 6 mois comparé aux chiens âgés de 12 et 24 mois (Tableau X).

Tableau X : Statistiques descriptives du volume central du propofol en fonction de l'âge des chiens d'expérience

Age	Nombre d'individus	V_1 (L)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	4,22	4,23	0,40	17,70
12	21	3,37	2,47	1,00	10,92
24	35	3,06	1,84	0,56	10,38

Figure 32. Distribution du volume de distribution central du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude

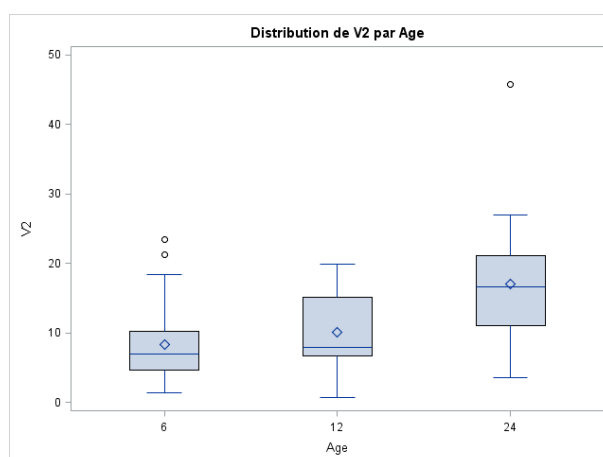


Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

3.2.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide

Dans la figure 33, on note que les observations de V_2 augmentent avec l'avancement de l'âge. Il existe une différence significative entre les moyennes des trois groupes d'âge ($p = <0,0001$). L'ajustement avec un Tukey-Kramer a révélé que la valeur moyenne du groupe 24 est différente de celle de 6 et 12 mois.

Figure 33. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

Tableau XI : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des chiens d'expérience

Age	Nombre d'individus	V_2 (L)			
		Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	29	8,2842	5,6312	1,3247	23,4477
12	21	10,1513	5,2321	0,6828	19,8753
24	35	17,0560	8,0305	3,5057	45,8417

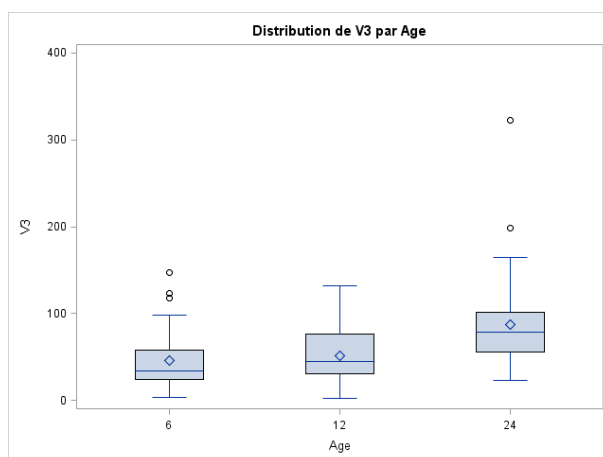
3.2.6 Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente

Dans la figure 34, on note que les observations de V_3 augmentent avec l'avancement de l'âge. La différence entre les moyennes des trois groupes d'âge est significative ($p=0,0011$). L'application d'un ajustement avec un test Tukey a révélé que le groupe de chiens de 24 mois diffère des deux autres groupes d'âges. Le tableau XII présente les valeurs moyennes de V_3 chez les 3 groupes d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XII : Statistiques descriptives du volume de distribution du compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Nombre d'individus	V_3 (L)			
		Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	29	46,0930	36,7092	3,58704	146,712
12	21	51,8137	30,1803	2,66557	132,268
24	35	87,0945	57,9170	23,4773	322,786

Figure 34. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration lente en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne.

3.3. Sexe

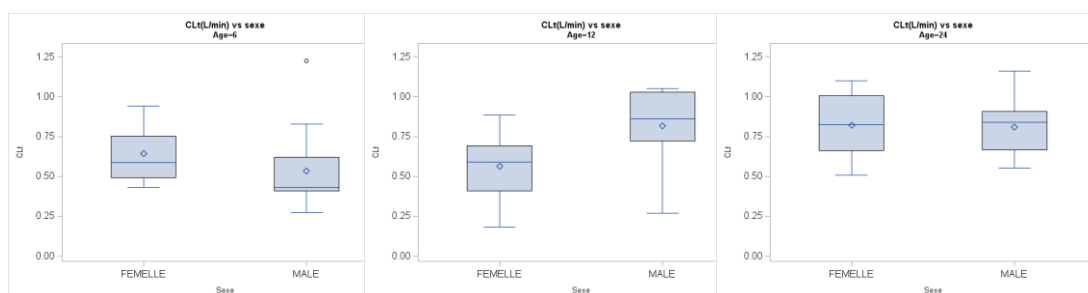
3.3.1. Clairance totale

Dans la figure 35, on remarque la variation des observations de CL_t chez les sexes en fonction du groupe d'âge. Dans les groupes de 6 et 24 mois, les femelles ont des moyennes supérieures à celle des mâles. Toutefois, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes sexe. Les valeurs de p pour le groupe 6 et 24 mois sont respectivement égales à 0,16 et 0,85. Chez le groupe 12, les observations des mâles sont supérieures à celles des femelles. Dans le groupe de 12 mois, les deux sexes ne sont pas représentés de manière équivalente : on a 8 mâles pour 12 femelles. Chez les chiens âgés de 12 mois, la différence entre les valeurs moyennes des deux groupes d'âge est significative ($p=0,0247$). Les valeurs moyennes des deux sexes chez les trois groupes d'âge sont présentées dans le Tableau XIII.

Tableau XIII : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Sexe	Nombre d'individus	CL_t ($L \cdot \min^{-1}$)			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	0,6435	0,1730	0,4296	0,9394
	Male	16	0,5313	0,2328	0,2737	1,2233
12	Femelle	13	0,5649	0,2070	0,1816	0,8840
	Male	8	0,8178	0,2662	0,2679	1,0509
24	Femelle	23	0,8202	0,1850	0,5059	1,0995
	Male	12	0,8085	0,1736	0,5506	1,1588

Figure 35. Distribution de la clairance totale du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois); le panneau du centre (12 mois); le panneau de droite (24 mois).

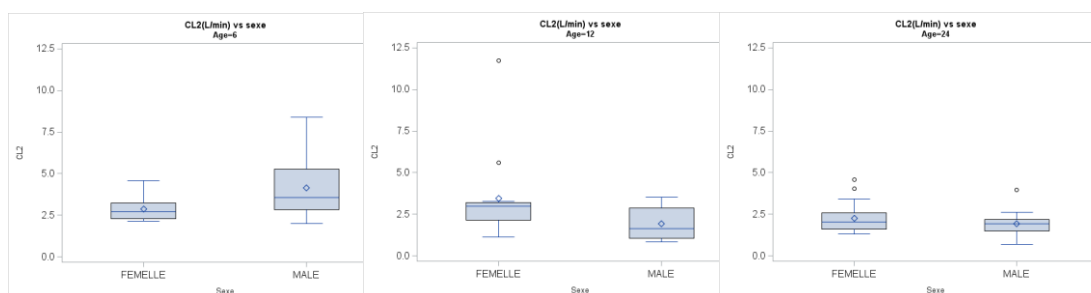
3.3.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide

Tableau XIV : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age	Sexe	Nombre d'individus	CL_2 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	2,8641	0,6969	2,1294	4,5920
	Male	16	4,1432	2,0018	2,0056	8,4069
12	Femelle	13	3,4393	2,7502	1,1359	11,7483
	Male	8	1,9407	1,0663	0,8300	3,5286
24	Femelle	23	2,2617	0,8616	1,3207	4,5652
	Male	12	1,9435	0,8194	0,6814	3,9724

Dans la figure 36 on note que chez les chiens âgés de 6 mois, il y a une très grande variation au niveau des observations du groupe mâle. A cet âge, il existe une différence significative entre les valeurs moyenne des deux sexes ($p=0.0372$). On note que dans les groupes 12 et 24 mois chez les observations des mâles et femelles sont condensées. Les valeurs des p statistiques des groupes 12 et 24 mois sont respectivement égales à 0,15 et 0,30. Le tableau XIV présente les valeurs moyennes de CL_2 chez les deux sexes en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Figure 36. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois); le panneau du centre (12 mois); le panneau de droite (24 mois).

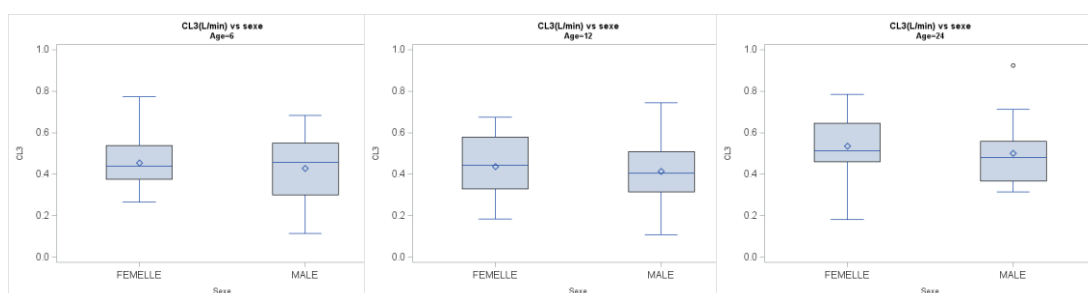
3.3.3. Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration lente

Dans la figure 37, on note que, quelque soit l'âge les observations des mâles et femelles varient dans un même intervalle (Tableau XV). En effet, quelque soit l'âge, il n'y a pas de différences significatives entre les deux sexes. Les valeurs des p statistiques des groupes de chiens âgés de 6 mois, 12 mois et 24 mois sont respectivement égales à 0.62, 0.76 et 0.58.

Tableau XV : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age	Sexe	Nombres d'individus	CL_3 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	0,4549	0,1359	0,2637	0,7731
	Male	16	0,4263	0,1649	0,1127	0,6827
12	Femelle	13	0,4358	0,1500	0,1842	0,6756
	Male	8	0,4130	0,1879	0,1086	0,7437
24	Femelle	23	0,5338	0,1742	0,1801	0,7834
	Male	12	0,4992	0,1770	0,3139	0,9240

Figure 37. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois); le panneau du centre (12 mois); le panneau de droite (24 mois).

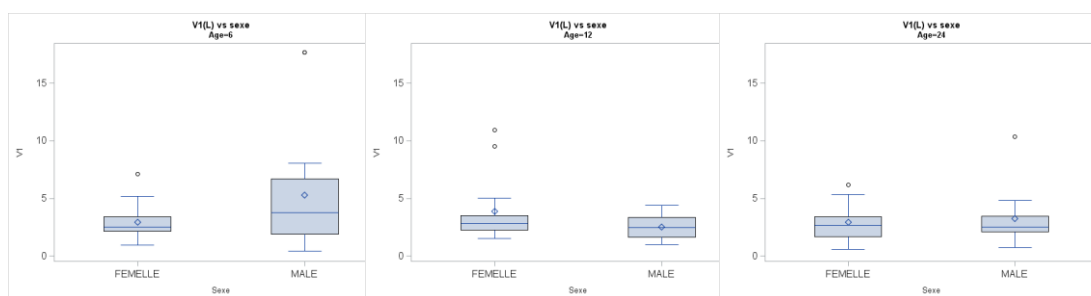
3.3.4. Volume de distribution du compartiment central

La figure 38 illustre la variation de V_1 dans les deux sexes en fonction des 3 groupes d'âge. On observe une grande variabilité de l'estimé de V_1 chez les mâles âgés de 6 mois (Tableau XVI). Quoi qu'il en soit, il n'existe pas de différence significative entre les observations des deux sexes. Les valeurs des p statistiques pour les 3 groupes d'âge 6, 12 et 24 mois sont respectivement égales à 0.65, 0.23 et 0.14.

Tableau XVI : Statistiques descriptives du volume central du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Sexe	Nombre d'individus	V_1 (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	2,9450	1,6652	0,9427	7,0929
	Male	16	5,2701	5,3571	0,4064	17,7009
12	Femelle	13	3,8979	2,9486	1,5033	10,9231
	Male	8	2,5343	1,1601	1,0033	4,4078
24	Femelle	23	2,9553	1,4701	0,5600	6,2021
	Male	12	3,2580	2,4605	0,7436	10,3811

Figure 38. Distribution du volume central du propofol chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

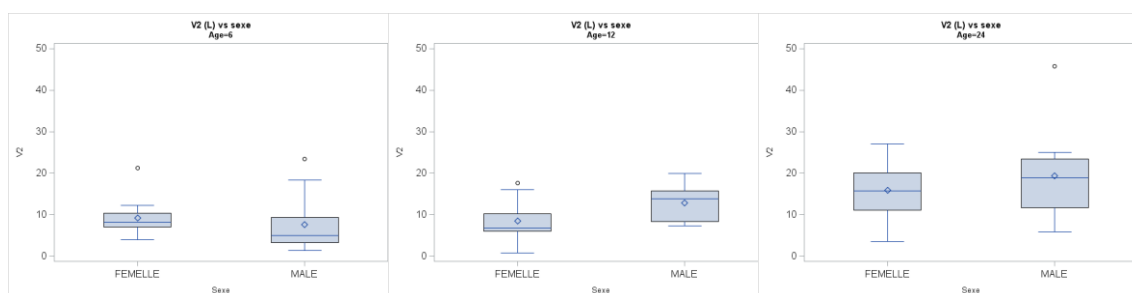
3.3.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide

On note dans la figure 39 que les observations des mâles et des groupes femelles se chevauchent, et ce quelque soit l'âge. Leur valeur de p sont égales à : 0.44 (6 mois), 0.06 (12 mois) et 0.22 (24 mois). Aussi, dans le tableau XVII, les valeurs moyennes de V_2 augmentent chez les deux sexes avec l'avancement de l'âge.

Tableau XVII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Sexe	Nombre d'individus	V_2 (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	9,1968	4,3943	3,9728	21,2664
	Male	16	7,5426	6,5144	1,3247	23,4477
12	Femelle	13	8,4967	5,0804	0,6828	17,6666
	Male	8	12,8400	4,5412	7,2913	19,8753
24	Femelle	23	15,8124	6,4154	3,5057	26,9829
	Male	12	19,3359	10,3018	5,8345	45,8417

Figure 39. Distribution du volume de distribution du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

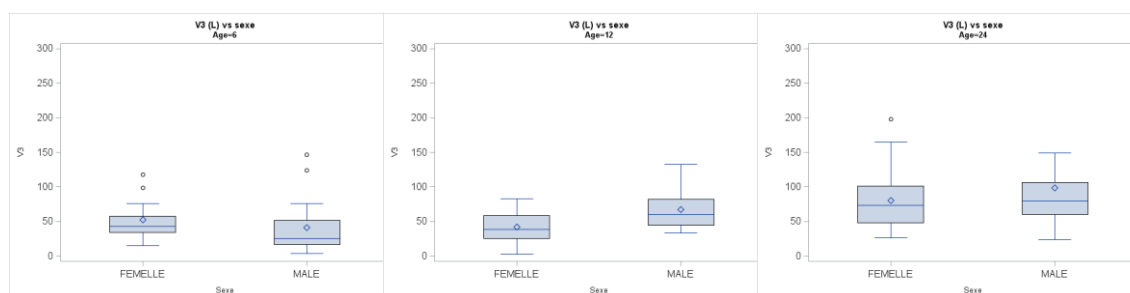
3.3.6. Volume de distribution périphérique dans le compartiment à équilibration lente

La figure 40 illustre la variation de V_3 chez les deux sexes en fonction du groupe d'âge. Quelque soit l'âge, il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes ; les valeurs de p chez les chiens âgés de 6, 12 et 24 sont respectivement égales à 0.42, 0.06 et 0.39. Le tableau XVIII présente les valeurs moyennes de V_3 chez les deux sexes en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XVIII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age	Sexe	Nombres d'individus	V ₃ (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Femelle	13	52,2875	29,8849	14,7478	117,933
	Male	16	41,0599	41,7216	3,5870	146,712
12	Femelle	13	42,2142	25,7775	2,6655	82,6464
	Male	8	67,4129	31,8449	33,1040	132,268
24	Femelle	23	80,7301	43,7559	26,3960	197,978
	Male	12	98,7627	78,6034	23,4773	322,786

Figure 40. Distribution du volume de distribution du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux sexes en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

3.4. Généalogie

Au cours de nos analyses exploratoires, on a pu mettre en évidence deux groupes de chiens issus de pères différents. Ils se distinguent l'un de l'autre au niveau de certains processus pharmacocinétiques. Le groupe P_V contient des descendants des pères P et V, qui sont respectivement de race Labrador et Bouvier Bernois ; le groupe A_G regroupe les chiens qui descendent des pères A et G, qui sont respectivement de race Labrador et Bouvier Bernois.

3.4.1. Clairance totale

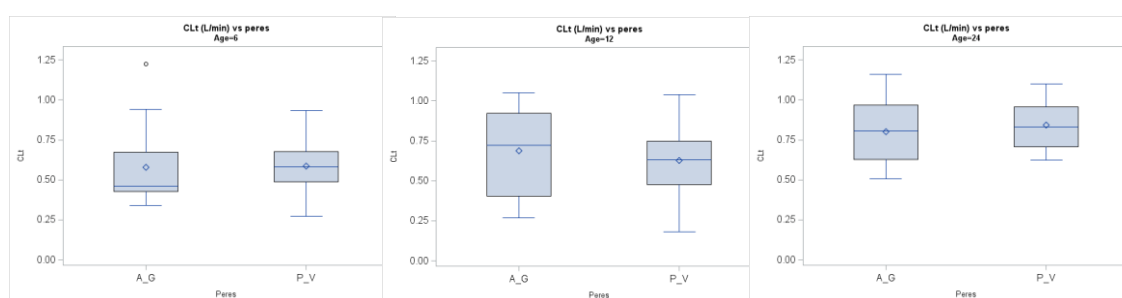
Le tableau XIX présente les valeurs moyennes de CL_t chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs. On note que, quelque soit l'âge, l'effectif de chiens appartenant au groupe de père A_G est supérieur au nombre d'individus dans le groupe P_V. Il n'existe pas de différences significatives entre les observations des deux groupes de pères. Les valeurs des p du test statistique chez les 3 groupes d'âge sont respectivement égales à 0.93 (6 mois), 0.61 (12mois) et 0.51 (24 mois) (Figure 41).

Tableau XIX : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age	Peres	Nombre d'individus	CL_t (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A + G	17	0,5790	0,2413	0,3389	1,2233
	P + V	12	0,5853	0,1733	0,2737	0,9340
12	A + G	12	0,68636	0,2674	0,2679	1,0509
	P + V	9	0,6278	0,2557	0,1816	1,0393
24	A + G	23	0,8009	0,1922	0,5059	1,1588
	P + V	12	0,8438	0,1540	0,6228	1,0995

Légende : A, G, P, V, initiales du nom de l'animal.

Figure 41. Distribution de la clairance totale du propofol chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

3.4.2. Clairance de distribution avec le compartiment à équilibration rapide

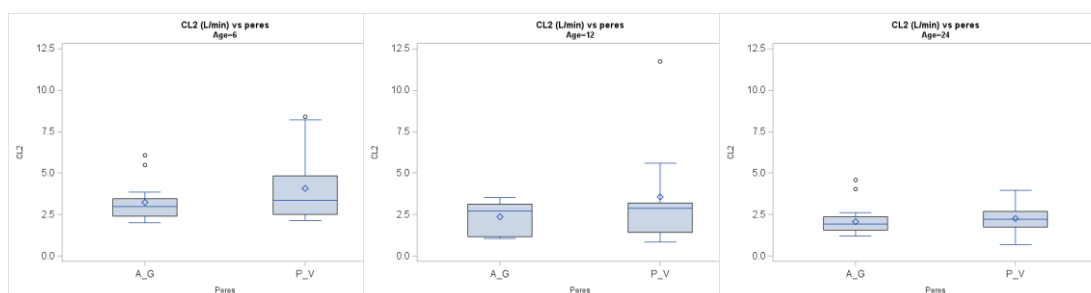
L'observation est la même que pour CL_b , il n'existe pas de différence significative entre les observations des deux groupes de pères indépendamment de l'âge. Les valeurs des p sont respectivement égales à 0.18 (6mois), 0.25 (12 mois) et 0.54 (24mois) (Figure 42). Le tableau XX présente les valeurs moyennes de CL_2 chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XX : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Groupe de Pères	Nombre d'individus	CL_2 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A + G	17	3,2192	1,1246	2,0056	6,0532
	P + V	12	4,0665	2,1822	2,1294	8,4069
12	A + G	12	2,3482	0,9708	1,0676	3,5286
	P + V	9	3,5620	3,3894	0,8300	11,7483
24	A + G	23	2,0832	0,8371	1,2014	4,5652
	P + V	12	2,2706	0,8930	0,6814	3,9724

Légende : A, G, P, V, initiales du nom de l'animal.

Figure 42. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

3.4.3. Clairance de distribution avec compartiment à équilibration lente

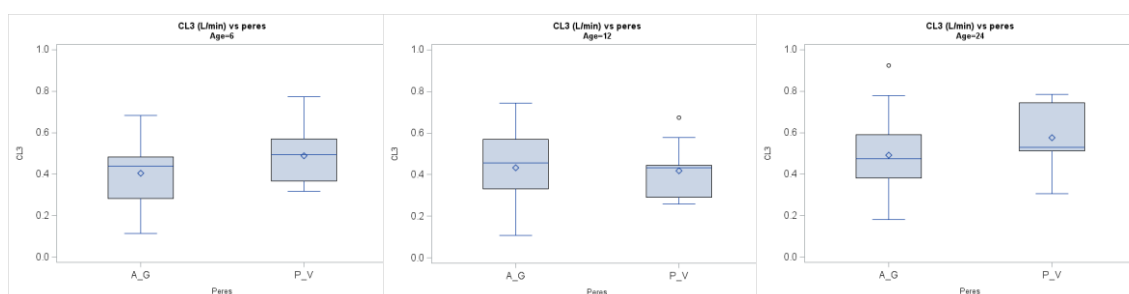
Les observations sont les même que pour CL_2 : il n'y a pas de différence significative entre les observations des deux groupes de pères. Les valeurs des p sont respectivement égales à 0.13 (6 mois), 0.86 (12 mois) et 0.19 (24 mois) (Figure 43). Le tableau XXI présente les valeurs moyennes de CL_3 chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXI : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Groupe de pères	Nombre d'individus	CL_3 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A + G	17	0,4036	0,1540	0,1127	0,6827
	P + V	12	0,4896	0,1362	0,3174	0,7731
12	A + G	12	0,4325	0,1808	0,1086	0,7437
	P + V	9	0,4199	0,1410	0,2587	0,6756
24	A + G	23	0,4926	0,1741	0,1801	0,9240
	P + V	12	0,5747	0,1658	0,3059	0,7834

Légende : A, G, P, V, initiales du nom de l'animal.

Figure 43. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

3.4.4. Volume de distribution du compartiment central

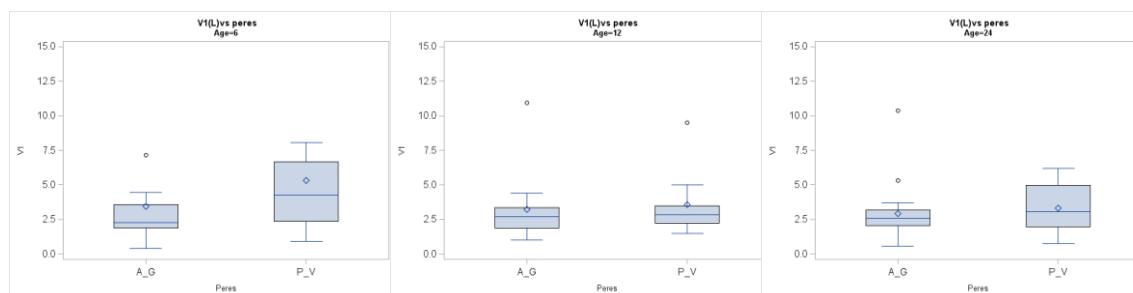
Quelque soit l'âge, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de pères (Figure 44). Les valeurs des p sont respectivement égales à 0.25 (6 mois), 0.77 (12 mois) et 0.52 (24 mois). Le tableau XXII présente les valeurs moyennes de V_1 chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXII : Statistiques descriptives du volume central du propofol dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Pères	Nombre d'individus	V_1 (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A + G	17	3,4589	4,0130	0,4064	17,6601
	P + V	12	5,3173	4,4779	0,9427	17,7009
12	A + G	12	3,2394	2,6059	1,0033	10,9231
	P + V	9	3,5638	2,4424	1,5033	9,4979
24	A + G	23	2,9112	1,9256	0,5600	10,3811
	P + V	12	3,3388	1,7426	0,7436	6,2021

Légende : A, G, P, V, initiales du nom de l'animal.

Figure 44. Distribution du volume de distribution central du propofol chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

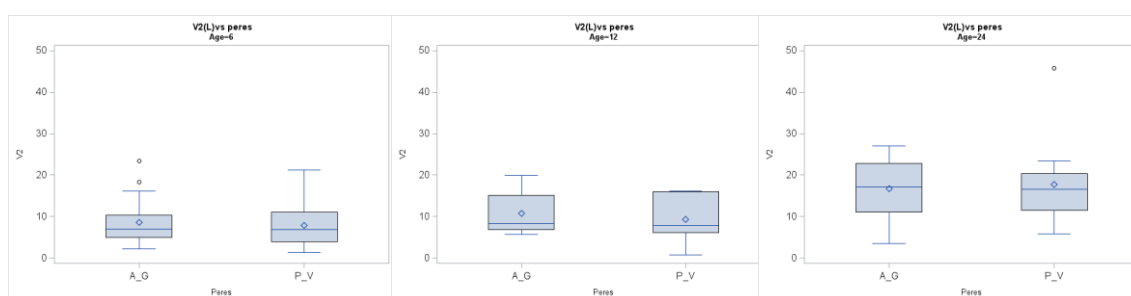
3.4.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide

La figure 45 illustre les variations de V_2 dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes de pères. Les valeurs des p sont respectivement égales à 0.70 (6 mois), 0.52 (12 mois) et 0.73 (24 mois). Le tableau XXIII présente les valeurs moyennes de V_2 chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXIII : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Groupe de pères	Nombre d'individus	V ₂ (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A_G	17	8,6272	5,7851	2,2142	23,4477
	P_V	12	7,7982	5,6213	1,3247	21,2664
12	A_G	12	10,7953	5,0201	5,6906	19,8753
	P_V	9	9,2926	5,6862	0,6828	16,1574
24	A_G	23	16,7132	6,6850	3,5057	26,9829
	P_V	12	17,6845	10,3674	5,8345	45,8417

Figure 45. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

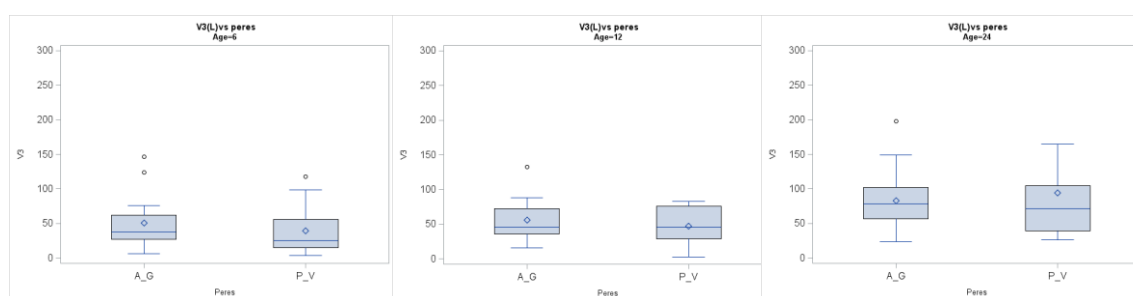
3.4.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente

Dans la figure 46, on remarque que les observations des deux groupes de pères se chevauchent quelque soit l'âge. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupe de pères quelque soit l'âge. Les valeurs des p sont respectivement égales à 0.42 (6 mois), 0.06 (12 mois) et 0.39 (24 mois). Le tableau XXIV présente les valeurs moyennes de V₃ chez les deux groupes de pères en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXIV : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de pères en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Groupe de pères	Nombres d'individus	V_3 (L)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	A_G	17	50,63	37,36	6,65	146,71
	P_V	12	39,66	36,35	3,58	117,93
12	A_G	12	55,55	32,10	15,86	132,26
	P_V	9	46,83	28,48	2,66	82,64
24	A_G	23	83,29	40,75	23,47	197,97
	P_V	12	94,0520	82,52	26,39	322,78

Figure 46. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de pères en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude



Légende : Les segments horizontaux de la boîte à moustaches représentent dans l'ordre les observations suivantes : minimum, premier quartile, médiane (deuxième quartile), troisième quartile et maximum. Le marqueur est la valeur moyenne. Le panneau de gauche (6 mois) ; le panneau du centre (12 mois) ; le panneau de droite (24 mois).

3.5. Prémédication

Le tableau XXV présente les valeurs moyennes de CL_t chez les deux groupes de prémédication en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXV : Effectif d'individus pour chaque groupe de prémédication en fonction de l'âge

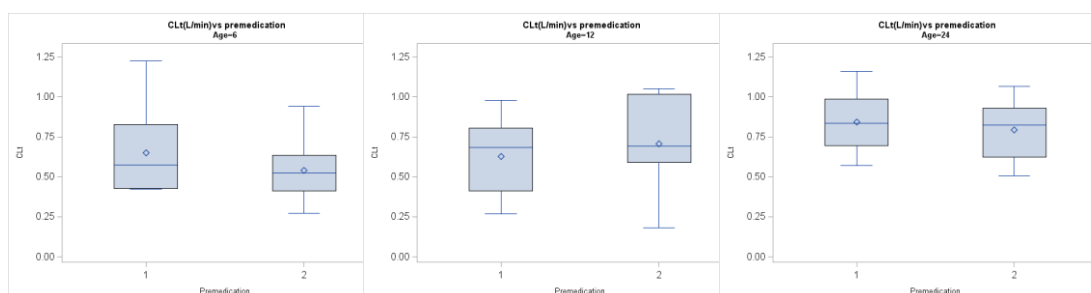
Prémédication	Âge (mois)		
	6	12	24
Ace	11	12	16
Ace +But	18	9	19

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

3.5.1. Clairance totale

Quelque soit l'âge, il n'existe pas de différence significative dans les observations des CL_t des deux groupes de prémédication (Figure 47). Les valeurs des p statistiques dans les 3 groupes d'âges sont respectivement égales à 0.17 (6 mois), 0.51 (12 mois) et 0.44 (24 mois). Le tableau XXVI présente les valeurs moyennes de CL_t chez les deux groupes de prémédication en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Figure 47. Distribution de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des chiens employés dans l'étude et de la prémédication reçue



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acepromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acepromazine+butorphanol ».

Tableau XXVI : Statistiques descriptives de la clairance totale du propofol en fonction de l'âge des animaux d'expérience et de la prémédication reçue

Age (mis)	Prémédication	Nombre d'individus	CL_t ($L \cdot min^{-1}$)			
			Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	0,6502	0,2631	0,4227	1,2233
	Ace + But	18	0,5397	0,1692	0,2737	0,9394
12	Ace	12	0,6284	0,2307	0,2679	0,9796
	Ace +But	9	0,7051	0,2982	0,1816	1,0509
24	Ace	16	0,8415	0,1773	0,5717	1,1588
	Ace + But	19	0,7935	0,1815	0,5059	1,0672

3.5.2. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration rapide

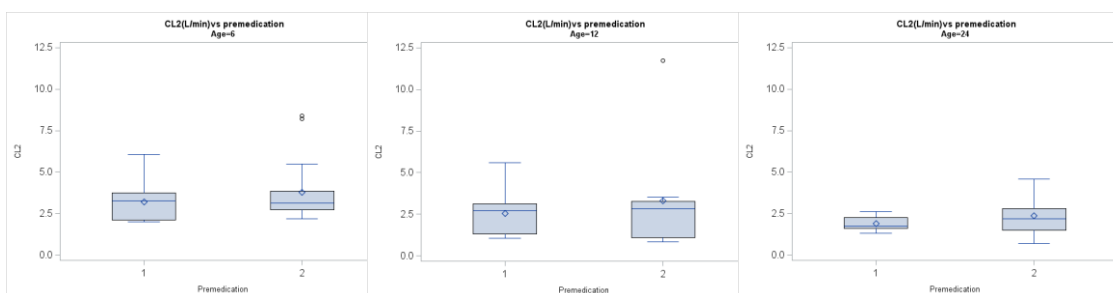
Quelque soit l'âge, il n'existe pas de différence significative dans les observations des CL_2 des deux groupes de prémédication (Figure 48). Les valeurs des p statistiques dans les 3 groupes d'âges sont respectivement égales à 0.38 (6 mois), 0.48 (12 mois) et 0.09 (24 mois). Le tableau XXVII présente les valeurs moyennes de CL_2 chez les deux groupes de prémédications en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXVII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide en fonction de l'âge des animaux d'expérience et de la prémédication reçue.

Age	Prémédication	Nombre d'individus	CL_2 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	3,2184	1,3457	2,0056	6,0532
	Ace+But	18	3,7846	1,8370	2,1874	8,4069
12	Ace	12	2,5495	1,2790	1,0676	5,5921
	Ace+But	9	3,2936	3,3355	0,8300	11,7483
24	Ace	16	1,8931	0,4323	1,3207	2,6022
	Ace+But	19	2,3771	1,0564	0,6814	4,5652

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

Figure 48. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acepromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acepromazine+butorphanol ».

3.5.3. Clairance de distribution avec le compartiment périphérique à équilibration lente

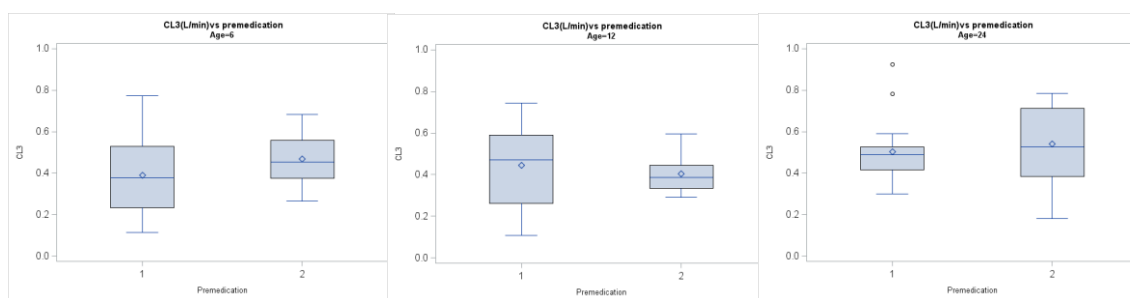
Quelque soit l'âge, il n'existe pas de différence significative dans les observations des CL_3 des deux groupes de prémédication. Les valeurs des p statistiques dans les 3 groupes d'âges sont respectivement égales à 0.18 (6 mois), 0.53 (12 mois) et 0.56 (24 mois) (Figure 49). Le tableau XXVIII présente les valeurs moyennes de CL_3 chez les deux groupes de prémédication en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXVIII : Statistiques descriptives de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Prémédication	Nombre d'individus	CL_3 (L·min ⁻¹)			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	0,3909	0,1906	0,1127	0,7731
	Ace + But	18	0,4686	0,1165	0,2637	0,6827
12	Ace	12	0,4453	0,2007	0,1086	0,7437
	Ace + But	9	0,4028	0,0915	0,2916	0,5969
24	Ace	16	0,5017	0,1617	0,2994	0,9240
	Ace + But	19	0,5393	0,1859	0,1801	0,7834

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

Figure 49. Distribution de la clairance de distribution du propofol avec le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acepromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acepromazine+butorphanol ».

3.5.4. Volume de distribution du compartiment central

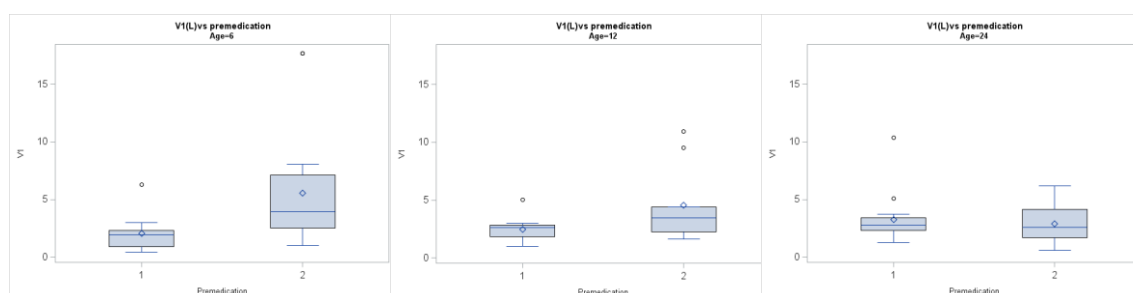
Dans la figure 50 on observe que pour les chiens âgé de 6 et 12 mois, les moyennes et médianes du groupe « 2 » sont supérieures à celles du groupe « 1 ». La différence entre ces deux groupes est statistiquement significative avec $p = 0,0288$ pour les chiens âgés de 6 mois. Cette observation n'est pas valide pour les groupes d'âges de 12 ($p=0.055$) et 24 ($p=0.58$) mois. Le tableau XXIX présente les valeurs moyennes de V_1 chez les deux groupes de prémédication en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXIX : Statistiques descriptives du volume central du propofol chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Prémédication	Nombre d'individus	$V_1(L)$			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	2,0645	1,6042	0,4064	6,2687
	Ace + But	18	5,5499	4,8133	0,9807	17,7009
12	Ace	12	2,4885	1,0560	1,0033	5,0318
	Ace + But	9	4,5650	3,3264	1,6309	10,9231
24	Ace	16	3,2496	2,1086	1,2431	10,3811
	Ace + But	19	2,8954	1,6258	0,5600	6,2021

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

Figure 50. Distribution du volume de distribution central du propofol dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acépromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acépromazine+butorphanol ».

3.5.5. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration rapide

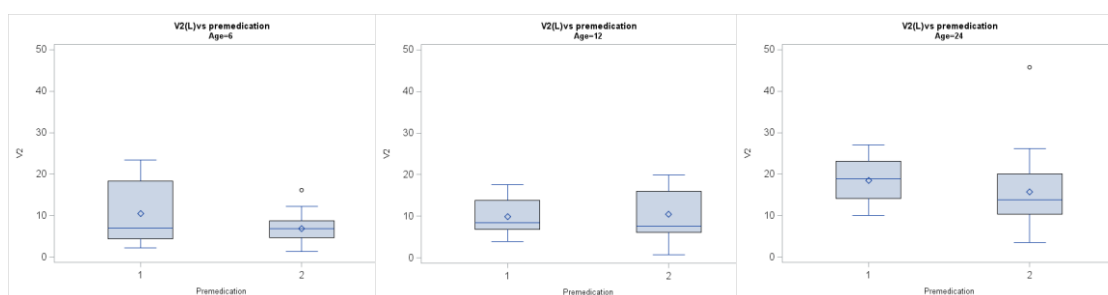
Quelque soit l'âge, aucune différence statistique significative n'a été détectée entre les deux groupes de prémédications (Figure 51). Les valeurs des p statistiques sont respectivement égales à 0.09 (6mois), 0.81 (12 mois) et 0.32 (24mois). Le tableau XXX présente les valeurs moyennes de V_2 chez les deux groupes de prémédications en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXX : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Prémédication	Nombre d'individus	V_2 (L)			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	10,5237	7,4682	2,2142	23,4477
	Ace + But	18	6,9155	3,7674	1,3247	16,2132
12	Ace	12	9,9133	4,4172	3,9699	17,6666
	Ace + But	9	10,4686	6,4351	0,6828	19,8753
24	Ace	16	18,5196	5,0047	10,0519	26,9829
	Ace + But	19	15,7551	9,9637	3,5057	45,8417

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

Figure 51. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration rapide dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des chiens



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acepromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acepromazine+butorphanol ».

3.5.6. Volume de distribution du compartiment périphérique à équilibration lente

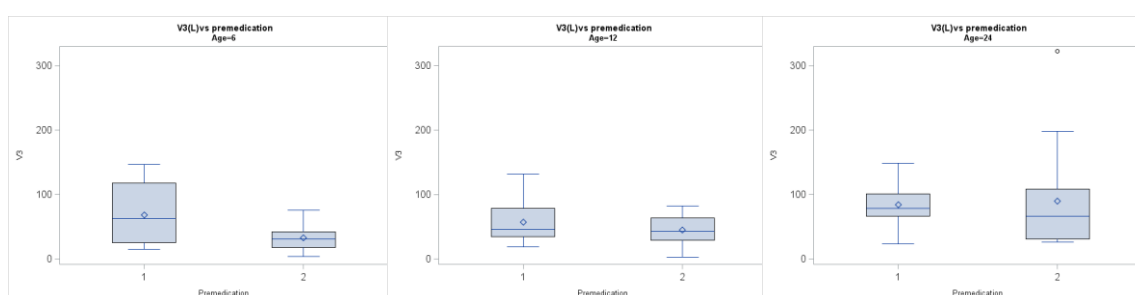
Dans la figure 52, on remarque que pour les chiens âgés de 6 mois le groupe 2 a des observations inférieures à celle du groupe 1. Cette différence est significative ($p=0.0081$). On observe la même tendance pour les groupes de chiens âgés de 6 mois ($p=0.37$) et 24 mois ($p=0.77$). Le tableau XXXI présente les valeurs moyennes de V_3 chez les deux groupes de prémédication en fonction du groupe d'âge ainsi que leurs paramètres de dispersion respectifs.

Tableau XXXI : Statistiques descriptives du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente chez les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge des animaux d'expérience

Age (mois)	Prémédication	Nombre d'individus	V_3 (L)			
			Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
6	Ace	11	68,33	47,07	14,94	146,71
	Ace + But	18	32,50	20,00	3,58	76,34
12	Ace	12	57,02	32,37	19,20	132,26
	Ace + But	9	44,87	27,22	2,66	82,64
24	Ace	16	84,01	29,48	23,47	149,17
	Ace + But	19	89,83	75,68	26,39	322,78

Légende : Ace, acépromazine; But, butorphanol.

Figure 52. Distribution du volume de distribution périphérique du propofol dans le compartiment à équilibration lente dans les deux groupes de prémédications en fonction de l'âge



Légende : Le panneau de gauche décrit les observations des chiens âgés de 6 mois, le panneau du centre celles des chiens âgés de 12 mois et le panneau de droite celles des chiens âgés de 24 mois. La prémédication « 1 » correspond à l'Acepromazine. La prémédication « 2 » correspond à l'association « Acepromazine+butorphanol ».

4. Analyse avec le modèle pharmacocinétique de population avec co-variables

Pour obtenir le modèle final avec co-variables il a fallu réaliser 8000 itérations. Le tableau XXXII est un récapitulatif des relations significatives obtenues.

Tableau XXXII : Sommaire des relations significatives obtenues dans l'analyse exploratoire qui a porté sur les résultats du modèle de base à 3 compartiments et sur les résultats des modèles avec co-variables testés

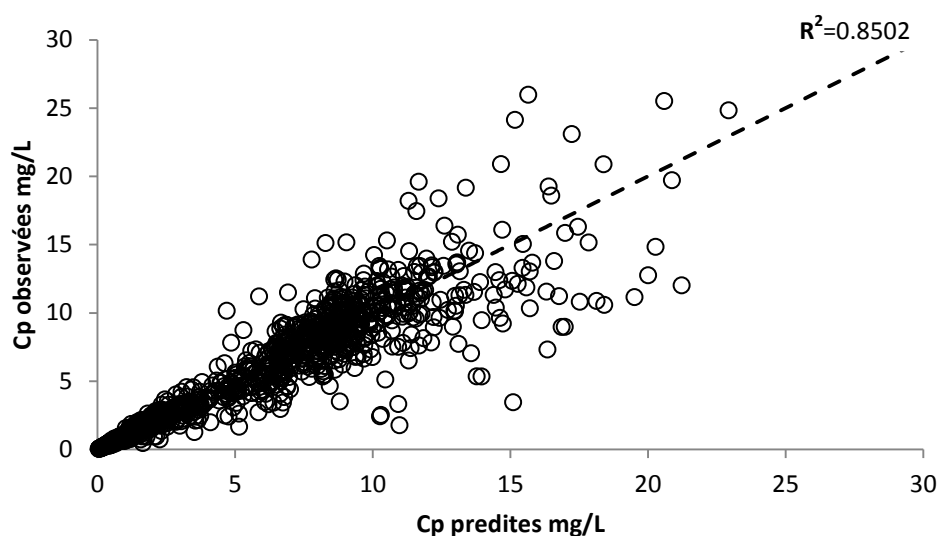
Paramètre PK	Co-variable potentielle				
	Âge	Sexe	Père	Poids vif	Prémédication
CL_T	6 et 12 < 24	M > F (12 mois)		Corrélation positive	
CL_2	6 > 12 et 24	M > F (6 mois)			
CL_3	6 > 12 et 24				
V_1					Ace < Ace+But (6 mois)
V_2	6 et 12 < 24		A_G>P_V	Corrélation positive	
V_3	6 et 12 < 24		A_G>P_V		Ace > Ace+But (6 mois)

Légende : CL_t , clairance totale; CL_2 , clairance de distribution au compartiment 2; CL_3 , clairance de distribution au compartiment 3; F, femelles; M, Mâles; V_1 , volume du compartiment central; V_2 , volume du compartiment 2; V_3 , volume du compartiment 3.

4.1. Ajustement au modèle pharmacocinétique

La figure 53 illustre l'ajustement des concentrations prédites individuelles aux concentrations observées. On note que les concentrations observées et les concentrations prédites par le modèle avec co-variables sont très condensées autour de la droite d'identité et ce principalement pour les concentrations les plus faibles. La qualité d'ajustement est meilleure (R^2 de l'ordre de 0,8502) comparé au modèle de population de base à 3 compartiments, et ce principalement pour les concentrations les plus faibles qui correspondent à la phase de décroissance.

Figure 53. Concentrations observées vs. Concentrations prédites par les modèles de population avec co-variables



Légende : La qualité du modèle est jugée d'après la proximité des valeurs. Au milieu de chaque graphique se dresse une droite d'identité (pente=1) qui correspond à la relation idéale $C_p \text{ prédites} = C_p \text{ observées}$.

4.2. Profils pharmacocinétiques individuels du modèle de base versus le modèle avec co-variables

L'annexe II réunit les graphiques des 85 profils pharmacocinétiques analysés. L'examen visuel des graphiques a révélé une meilleure prédiction de la phase de décroissance (post-perfusion) par le modèle avec co-variables.

Tableau XXXIII : Estimés des paramètres du modèle avec co-variables

Paramètres PK	Estimés	Erreur résiduelle	Coefficient de variation
CL_t			22.0
CL_2	2.32	22.0	72.6
CL_3			79.2
V_1	3.01	21.6	71.4
V_2			55.4
V_3			67.0

Légende : CL_t , clairance totale; CL_2 , clairance de distribution au compartiment 2; CL_3 , clairance de distribution au compartiment 3; V_1 , volume du compartiment central; V_2 , volume du compartiment 2; V_3 , volume du compartiment 3.

Les performances de prédiction du modèle à 3 compartiments se sont améliorées en rajoutant les co-variables. Ceci se traduit à travers les valeurs d'AIC (20978.2) et de BIC (21137.4) qui sont inférieures à celles du modèle de base à trois compartiments, et également par une diminution des coefficients de variation comparés à ceux du modèle de base (Tableau XXXIII).

Les relations définissant la relation entre les co-variables et les paramètres pharmacocinétiques sont comme suit :

- $CL_t = 0.021 * \text{Poids vif}$
- $V_2 = 0,25 * \text{Poids vif} + 4.29 * \text{Phénotype}$
- $CL_3 = 0.0258 * \text{Age}$
- $V_3 = 2.81 * \text{Age} + 9.41 * \text{Phénotype}$

La variable dichotomique « Phénotype » prend la valeur de 1 chez les chiens dont les Pères sont A ou G, ou dont la Mère est SAT. Aucune relation n'a été identifiée entre les paramètres V_1 et CL_2 et les variables physiologiques étudiées. La précision de l'estimation de ces co-variables est présentée dans le tableau XXXIV:

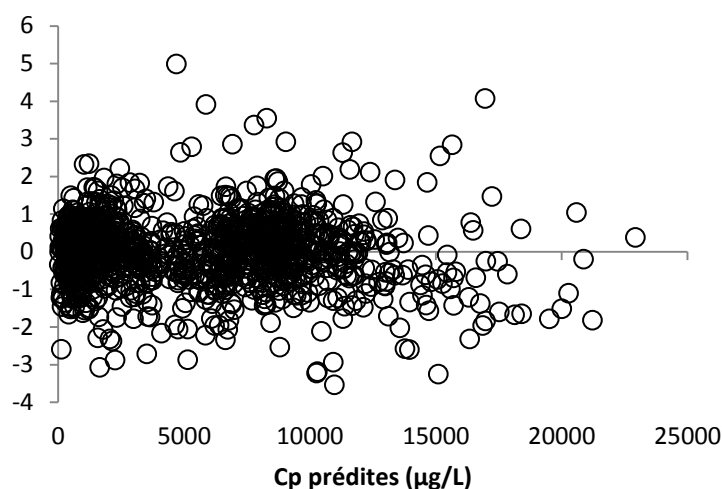
Tableau XXXIV : Précision de l'estimation des co-variables

Co-variables	Erreur résiduelle
Poids vif $\rightarrow CL_t$	6.09
Poids vif $\rightarrow V_2$	14.2
Phénotype $\rightarrow V_2$	35.5
Âge $\rightarrow CL_3$	13.9
Âge $\rightarrow V_3$	15.9
Phénotype $\rightarrow V_3$	66.1

4.2.1. Analyse des valeurs résiduelles standardisées

Dans la figure 54 illustrant la distribution des résidus standardisés concentrations plasmatiques prédites, on note l'absence de patron systématique. Les résidus sont distribués de manière aléatoire de part et d'autre de l'axe des abscisses.

Figure 54. Résidus standardisés vs. concentrations prédites du modèle mamillaire à trois compartiments avec co-variables



Légende : L'axe des ordonnées représente les résidus standardisés exprimés en unité d'écart type.

4.2.2. Effet des co-variables sur la variabilité interindividuelle des paramètres PK

La variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques du modèle avec co-variables est illustrée à la figure 55.

4.2.2.1. Poids vif

Le poids vif s'est avéré être une co-variable significative de CL_t : il explique 16.1 % de la variabilité inter-individuelle de ces paramètres. Ceci n'est pas le cas de V_2 : l'ajout du poids vif comme co-variable pour V_2 a entraîné une augmentation de 8 % de la variabilité interindividuelle.

4.2.2.2. Âge

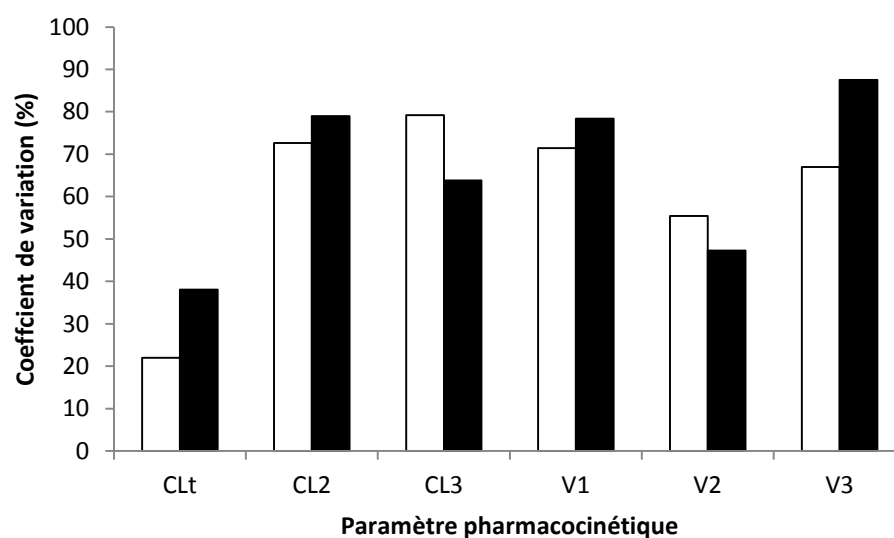
L'âge s'est avéré être une co-variable significative pour V_3 : il explique 20,1% de la variabilité interindividuelle de ce paramètre. Par contre, l'ajout de l'âge comme co-variable pour CL_3 a entraîné une augmentation de 15,4% de la variabilité interindividuelle.

4.2.2.3. Parenté

Deux pères et une mère ont produit une descendance ayant des valeurs significativement plus élevées V_3 , qui explique 20% de la variabilité interindividuelle.

Contrairement aux autres paramètres pharmacocinétiques, les pourcentages de variabilités interindividuelles de V_2 et CL_3 ont augmenté dans le modèle avec co-variables (Figure 55).

Figure 55. Variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques du modèle de base à 3 compartiments et du modèle avec co-variables



Légende : histogrammes blancs, pourcentage de variabilité obtenu dans le modèle avec co-variables; histogrammes noirs, pourcentage de variabilité obtenue dans le modèle de base

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce projet est un projet de simulation qui a porté sur des données issues d'une étude réalisée dans un environnement clinique. Le propofol a été utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie. Les doses d'induction et de maintien de l'anesthésie avec du propofol ont été administrées en fonction du poids vif de l'animal. Aussi, des ajustements du débit de perfusion ainsi que des bolus supplémentaires ont été administrés si l'animal réagissait aux manipulations diagnostiques durant l'anesthésie.

Les animaux participant à l'étude ont été anesthésiés à 3 occasions afin de réaliser des clichés radiographiques conformément au diagnostic de la dysplasie de la hanche. Ces clichés nécessitaient l'application de positions spécifiques qui sont autant contraignantes que douloureuses pour l'animal, d'où la mise en place d'un protocole anesthésique pour la stabilisation de l'animal.

L'objectif de ce projet était de développer un modèle pharmacocinétique de population afin de permettre au clinicien d'individualiser les schémas d'administration, et ce, en tenant compte des facteurs de variations inter-animales d'origine physiologique et/ou externe.

Contrairement à une analyse individuelle, où l'unité est représentée par un individu, l'approche de population considère tous les individus pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Dans ce projet, un modèle de population à trois compartiments a permis de décrire de manière adéquate les données observées. Il faut savoir que, dans l'analyse compartimentale, le nombre de compartiments requis pour la construction du modèle est égal au nombre d'exponentielles qui composent la courbe de décroissance temporelle des concentrations plasmatiques du propofol suite à l'arrêt de la perfusion. Le nombre d'exponentielles dépend de la durée d'échantillonnage ainsi que de la fréquence des prélèvements (Rowland et Tozer, 2011b).

La variabilité des profils plasmatiques est attribuée à la variation des protocoles anesthésiques et à la variabilité des concentrations plasmatiques mesurées. L'estimation de ces paramètres pharmacocinétiques a été faite avec beaucoup de précision. En effet, l'erreur résiduelle la plus faible est de 6.29% pour la clairance totale et l'erreur la plus élevée est de 21.9% pour la clairance de distribution avec le compartiment à équilibration rapide. Par ailleurs, on note des coefficients de variation très élevés à savoir 79.0% pour V_1 , 63.8% pour CL_2 , 78.4 pour V_2 et 87.5% pour CL_3 . Ceci nous renseigne sur la grande variabilité inter-animale au sein de cette population.

Dans les études qui ont porté sur la pharmacocinétique du propofol chez le chien, les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés en les normalisant par le poids vif des animaux. Cette étude a porté sur des chiens en croissance (6 et 12 mois) et des chiens adultes (24 mois). Par conséquent, la relation entre la clairance et le poids vif change d'un âge à l'autre. Or, en normalisant les paramètres pharmacocinétiques par le poids vif, on prend comme acquis que la clairance restera stable quelque soit l'âge, or ceci n'est pas le cas d'après nos résultats. En effet, il y a une différence statistiquement significative entre les observations des chiens âgés de 24 mois et les chiens âgés de 6 et 12 mois. Notre valeur moyenne de CL_t (0.66 L/min SD=0.25) des chiens âgés de 12 mois est proche de la valeur moyenne de CL_t (0.54 SD=0.07) estimée avec une analyse compartimentale de population

qui a porté sur des données issues de 33 chiens Beagles âgés entre 11 et 16 mois (Lee et coll., 2009). Afin d'être comparative avec les résultats d'autres études qui ont porté sur la pharmacocinétique du propofol chez les chiens, on a procédé au calcul des valeurs de la clairance moyenne (en L/min/kg) obtenue dans ce projet pour chaque groupe d'âge, et ce, en divisant la valeur moyenne de CL_t par la valeur moyenne du poids vif de chaque catégorie d'âge. Les valeurs moyennes de CL_t (en L/min/kg) des trois groupes d'âge, à savoir 6, 12 et 24 mois sont respectivement égales à 0.022 L/min/kg (SD=0.008), 0.019 L/min/kg (SD=0.007) et 0.022 (SD=0.005). Les valeurs moyennes de CL_t chez les 3 catégories d'âge sont égales à la clairance moyenne 0.022 L/min/kg (S.E.M.=0.007) obtenue dans l'étude de (Cai et coll., 2012). Dans cette étude, les chercheurs ont appliqué une analyse compartimentale individuelle avec un modèle mamillaire à 3 compartiments chez des Beagles âgés en moyenne de 11 mois. Dans le cadre du présent projet la clairance moyenne des chiens âgés de 6 mois est inférieure à celle de (Reid et Nolan, 1993) 0.0396 L/kg/min (S.E.M=0.002). Nolan et Reid ont procédé à l'estimation des paramètres avec une régression non linéaire. Cette dernière étude a porté sur plusieurs races de chiens âgés entre 8 et 9 mois. La valeur de clairance moyenne des chiens âgés de 24 mois est comparable à la clairance moyenne obtenue dans l'étude (Nolan et Reid, 1993) : 0.0501 L/min/kg (S.E.M=0.039). Cette étude a porté sur des chiens Beagles âgés en moyenne de 2 ans et demi. La mesure des paramètres pharmacocinétiques a été faite avec une régression linéaire. Nos valeurs moyennes de CL_t chez les 3 catégories d'âge sont plus faibles que celle d'une étude qui a porté sur des races croisées âgées entre 6 mois et 7 ans et effectuée par le même groupe de chercheurs (Nolan et coll., 1993). Dans cette étude, la clairance moyenne obtenue est égale à 0.0586 (S.E.M=0.096). Ces différences au niveau des clairances d'élimination sont probablement due à la variété des races et des groupes d'âges sur les quelles les études ont porté.

L'estimé de notre volume central V_1 a été obtenu avec un coefficient de variation très élevé ; ceci renseigne sur une très grande variabilité interindividuelle. Cette valeur de V_1 reflète la large distribution du propofol, qui est due à son caractère lipophile. La valeur moyenne de V_1 chez les chiens âgés de 12 mois, 3.37 L (SD=2.47), est proche de la valeur moyenne de V_1 , 4.49 L (S.D.=0.85), estimée avec une analyse compartimentale de population portée sur des données issues de 33 chiens Beagles âgés entre 11 et 16 mois (Lee et coll., 2009). Notre estimé de V_1 en L/kg chez les chiens âgés de 6 mois, 0.16 L/kg (S.D. =0.16), varie dans l'intervalle de variation de V_1 calculé par (Reid et Nolan, 1993), 0.466 L/kg (S.E.M.=0.133). Ces derniers ont réalisé une régression non linéaire sur des données issues de chiens âgés entre 8 et 9 mois. Dans les analyses non compartimentales, la déduction du volume de distribution central se fait à partir de la concentration initiale par une extrapolation de la droite d'élimination terminale qui sera d'autant moins importante que les prélèvements sanguins auront été poursuivis plus en avant dans le temps. Ainsi, un schéma d'échantillonnage incomplet ne permet pas d'identifier la vraie pente d'élimination et conduit à une surestimation de V_1 . La modélisation de population apporte la meilleure estimation des paramètres de distribution car elle se rapporte à la physiologie du modèle. Quelque le soit le paramètre que nous cherchons à estimer, il faut réaliser des prélèvements à des temps spécifiques. Ainsi, on pourra décrire toutes les exponentielles qui constituent la cinétique de décroissance.

La valeur moyenne de l'estimé de V_3 chez les 3 groupes d'âge est très large avec des valeurs de paramètres de dispersion très grandes. Ceci nous pousse à supposer que nous avons modélisé un compartiment de stockage du propofol dans les érythrocytes à la place du compartiment profond de distribution périphérique d'où la valeur élevée de V_3 obtenue. Le propofol se fixe largement aux érythrocytes. Cette fixation fait que les érythrocytes se comportent comme une éponge qui largue le propofol lentement (Riu et coll., 2000). Ce ci constitue un véritable biais pour notre étude car nous avons omis de prendre en considération la fixation du propofol aux érythrocytes.

La valeur moyenne de V_{ss} est égale à 58.1 L (S.D.=45.4) ; elle est comparable à la valeur moyenne de V_{ss} 57.78 L (S.D.=30.93), estimé par une analyse compartimentale de population (modèle mamillaire à 3 compartiments) sur des données issues d'un protocole anesthésique avec du propofol (induction et maintien avec une perfusion) sur 33 chiens de race Beagle âgés entre 11 et 16 mois (Lee et coll., 2009).

Le temps de demi-vie est un paramètre pharmacocinétique hybride ; il est calculé à partir de λ_z , la pente de la droite d'élimination terminale. La valeur moyenne du temps de demi-vie d'élimination obtenue dans ce projet est de 133 minutes. Le dernier temps de mesure dont nous disposons a été effectué à 431 minutes ce qui correspond à 18 heures. Notre estimés du temps de demi-vie d'élimination est supérieur à celui de (Reid et Nolan, 1993) qui est égal à 70,4 minutes. Dans cette étude la période d'échantillonnage s'est étalée sur 12 heures. Aussi l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques a été décrite avec une équation bi-exponentielle. Une autre étude effectuée par les mêmes chercheurs a révélé un temps de demi-vie d'élimination moyen de 90.9 minutes (Nolan et coll., 1993). Dans cette dernière, la période d'échantillonnage s'est également étalée sur 12 heures. Toutefois, l'évolution temporelle des concentrations plasmatique a été décrite avec une équation tri-exponentielle. Aussi, notre estimé du temps de demi-vie d'élimination est supérieur à la valeur moyenne du temps de demi-vie d'élimination obtenu sur des concentrations plasmatiques dont l'évolution a été décrite par une bi-exponentielle. Les prélèvements sanguins se sont étalés jusqu'à 10 heures post injection (Cai et coll., 2012). Notre estimé du temps de demi-vie d'élimination est inférieur à la valeur moyenne, de 486.2 minutes. Cette dernière valeur a été obtenue suite à des prélèvements qui se sont étalés sur 42 heures (Hall et coll., 1997). La mesure du temps de demi-vie d'élimination se fait à partir du λ_z , qui correspond à la pente de la dernière cinétique de décroissance de la courbe représentant l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques du propofol. Or, lors d'une étude pharmacocinétique, la caractérisation de la phase d'élimination est dépendante de la durée d'échantillonnage et de l'intervalle de temps qui sépare les prélèvements sanguins. Ainsi, si la durée d'échantillonnage ainsi que le choix des temps de prélèvement ne permettent pas au pharmacocinéticien d'observer les trois exponentielles, ceci peut l'amener à confondre un processus de distribution avec le processus d'élimination, ce qui le conduira à une surestimation ou sous estimation du λ_z .

En conclusion, l'identification de tous les paramètres pharmacocinétiques de clairance et de distribution ainsi que les temps de demi-vie plasmatique sont fortement corrélés à la longueur de la période d'échantillonnage. Chez les humains dans le cadre de l'étude de la cinétique du propofol, on préconise une période de recueil des prélèvements

sanguins de 50 heures (Campbell et coll., 1988), d'où l'intérêt de réaliser des simulations du profil pharmacocinétique qui permettront de mettre un plan d'échantillonnage efficace afin de bien caractériser tous les processus pharmacocinétiques.

La clairance totale d'élimination est plus faible chez les chiens âgés de 6 mois (0.5816 L/min) et 12 mois (0.6613 L/min) comparée à la valeur moyenne du groupe de 24 mois avec une moyenne de 0.8161 L/min/. Cette observation va de pair avec ce que l'on trouve dans la littérature. La maturation de l'activité métabolique des CYP450 chez les chiens de race Beagle dépend de l'âge (Kawalek et el Said, 1990). Chez les humains une étude *in vivo* conduit à conclure que les enfants avaient les valeurs de clairance moyennes inférieures à celles des adultes (Allegaert et coll., 2007). Chez les nouveaux nés la clairance d'élimination est très faible mais elle atteint sa valeur maximale à l'âge de 6 mois, ce qui correspond au double de la valeur de la clairance d'élimination chez un patient typique âgé de 60 ans. Ce changement est particulièrement rapide dans les premières semaines qui suivent la naissance. Ceci est dû en partie à la maturation postnatale de la fonction rénale et, par conséquent, une augmentation progressive de la clairance de créatinine (Rowland et Tozer, 2011a).

L'effet de l'âge sur le volume de distribution central du propofol a été documenté dans la littérature. Chez les humains, et dans le cadre des analyses de population, l'âge constitue une co-variable de choix pour V_1 qui permet la prédiction et l'induction de l'anesthésie (Kazama et coll., 2001). L'affinité d'un principe actif pour les protéines plasmatiques est plus faible chez les nouveaux nés et les enfants comparés aux adultes (Rowland et Tozer, 2011a) L'albuminémie chez les enfants est inférieure à celle des adultes. Par conséquent, le propofol, étant un principe actif qui se lie fortement à l'albumine, aura une fraction libre plus élevée et donc un volume central plus élevé chez les enfants (Burton et coll., 2005). Ceci a une répercussion directe sur l'augmentation de la dose d'induction. Dans ce projet on n'a pas détecté un effet de l'âge sur les variations du volume de distribution. Toutefois, un effet de l'âge a été observé pour les volumes de distribution périphériques. V_2 et V_3 augmentent avec l'avancement dans l'âge. En effet, avec l'avancement dans l'âge, il y a perte de l'eau extracellulaire au dépend d'augmentation du pourcentage du gras corporel. Ceci a une conséquence directe sur le prolongement du temps de réveil chez les individus plus âgés comparés aux jeunes.

L'effet du sexe sur la clairance d'élimination du propofol est l'objet de nombreuses investigations chez les humains. Par ailleurs, dans une étude visant à mettre en évidence un éventuel dimorphisme sexuel du CYP2B11 chez des chiens issus de croisements, les résultats obtenus ont conduit à conclure à l'absence de différence statistiquement significative entre les deux sexes dans l'évaluation de l'activité métabolique *in vitro* du CY2B11 (Hay Kraus et coll., 2000). Toutefois, chez les chiens âgés de 12 mois et 24 mois, les valeurs moyennes de CL_2 chez les femelles sont supérieures à celle du groupe mâle. Il existe une différence significative entre les deux sexes dans le groupe 12 mois. Les clairances de distribution sont des estimateurs de la rapidité de transfert d'un principe actif entre le compartiment central et les deux compartiments périphériques. La rapidité du transfert est conditionnée par le débit de perfusion régional ainsi que la fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires. Hors, les hormones sexuelles n'ont pas d'influence sur la

concentration des protéines plasmatiques, dont l'albumine. Par ailleurs, chez les humains, il a été rapporté que le débit de perfusion sanguin des organes est plus élevé chez les femmes comparé aux hommes ceci pourrait expliquer la différence observée chez les chiens (Gandhi et coll., 2004) .

Chez les humains, le polymorphisme génétique du CYP2B6 a déjà été décrit. En effet, le gène qui code pour ce cytochrome possède 28 variantes allélique (Mo et coll., 2009). Chez les chiens, une étude *in vitro* portant sur l'activité enzymatique du CYP2B11 a conduit à conclure que les chiens de race Beagle avaient un V_{\max} 3 fois supérieure à celui des Greyhounds (Hay Kraus et coll., 2000). Dans notre étude, on n'a pas détecté d'effet race sur la variation de la clairance systémique. Nous avons 3 races qui sont semblables phénotypiquement. Ceci pourrait expliquer le fait qu'on n'ait pas pu identifier des différences entre les CL_t des trois races. Il aurait été intéressant d'étudier d'autres phénotypes.

Étant donné que l'eau corporelle, la masse musculaire, le débit de perfusion des organes, ainsi que la fonction des organes sont tous corrélés au poids vif de l'animal, les paramètres pharmacocinétiques de clairance et de distribution le seront aussi. Dans la pratique, chez les humains, l'ajustement de la dose au poids vif de l'individu se fait pour les nouveaux nés, les enfants (Rowland et Tozer, 2011a). A la naissance, le poids vif est de 3,5 kg et il augmente rapidement à l'enfance et à l'adolescence pour subir une diminution lente chez les personnes âgées. Il existe une interaction entre l'âge et le poids vif sur la variation de la clairance totale entre les trois groupes d'âge. En effet, la fonction rénale, la fonction hépatique et le poids vif changent de manière drastique avec l'âge, surtout à l'enfance (Rowland et Tozer, 2011a). Dans cette étude, la variation de la clairance systémique est expliquée par la variation du poids vif, et ce, quelque soit l'âge.

Pour les données de V_1 et V_3 issues du groupe de chiens âgés de 6 mois, on a mis en évidence des différences significatives entre les deux groupes de prémédication. Pour V_1 , les chiens ayant reçu une prémédication avec l'acépromazine et le butorphanol ont un V_1 supérieur à celui du groupe de chiens ayant reçu une prémédication avec uniquement de l'acépromazine. Le contraire a été observé pour V_3 , avec un V_3 plus élevé pour le groupe ayant reçu l'acépromazine seule. L'acépromazine est une phénothiazine qui est dotée de propriétés vasodilatatrices, ce qui aura pour conséquences une diminution du débit sanguin des différents tissus. Le butorphanol est un opioïde qui va accentuer l'hypotension induite par l'acépromazine et, par conséquent, on aura une légère hypotension régionale qui est plus importante (Sano et coll., 2003). L'altération du débit de perfusion aura une conséquence directe sur le processus de distribution du propofol. L'effet de la prémédication sur les volumes de distribution n'est pas documenté dans la littérature. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude visant à caractériser la pharmacocinétique du propofol suite à l'administration d'un bolus I.V. à un groupe de chiens ayant reçu une prémédication à base d'acépromazine et un autre groupe n'ayant pas reçu de prémédication, on a rapporté que le V_1 des chiens ayant reçu une prémédication avec l'acépromazine est inférieur à celui des chiens n'ayant reçu aucune prémédication (Reid et Nolan, 1993). Dans notre étude l'absence d'un groupe contrôle constitue un facteur limitant à notre compréhension de l'effet de la prémédication sur le processus de distribution.

Les analyses exploratoires des co-variables nous ont permis de détecter des relations potentiellement intéressantes. Toutefois, dans la pharmacocinétique de population, comme en épidémiologie, il faut garder en tête le principe de parcimonie. Ainsi, chaque co-variable retenue pour le modèle avec co-variables l'est au prix d'une hypothèse et donc, d'un risque statistique. Ainsi, en augmentant les tentatives qui cherchent à inclure une co-variable dans le modèle, on augmente le risque de garder des co-variables en pensant à tort qu'elles expliquent une variabilité alors que la relation observée avec le paramètre cinétique n'est due qu'au hasard. C'est la problématique classique qu'on rencontre lorsqu'on multiplie les tests. Le but ultime de la création d'un modèle pharmacocinétique de population est son application dans un cadre clinique. Ainsi, l'utilité clinique sera maximale si le modèle est simple.

L'introduction de co-variables dans le modèle a non seulement amélioré la qualité de l'ajustement, mais on a également observé une diminution des coefficients de variation et par conséquent une diminution du pourcentage de variabilité inter-animale. Dans le modèle avec co-variables, le V_1 s'est révélé être un paramètre stable indépendant du poids vif. Hors, dans la pratique clinique, la mesure de la dose d'induction se fait en se basant sur le poids vif. Par conséquent, pour une même concentration plasmatique efficace, le praticien se verra surestimer la dose d'induction chez les individus ayant un poids vif élevé (adultes) et sous-estimer la dose d'induction chez les individus ayant un faible poids vif. Hors, ce n'est pas forcément le cas. Le calcul de dose d'induction doit se faire en se basant sur l'estimé du volume central du propofol. Car, dès le début de sa cinétique le propofol est principalement distribué dans la masse maigre. Chez les humains, plusieurs études ont investigué la proportionnalité de la dose d'induction à la masse maigre plutôt que le poids total du corps (Chassard et coll., 1996). Aussi, dans ce projet, l'intervalle de variation du poids des chiens ayant participé à cette étude, tout âge confondu, varie de 20 kg à 55 kg. Ceci pourrait expliquer l'absence de relation curvilinéaire entre le V_1 et le poids. Un intervalle de variation plus large du poids vif aurait permis de mettre en évidence une relation entre le poids vif et le volume central. Chez les humains, on préconise un ajustement des doses en fonction du poids vif lorsque le poids d'un individu diffère du poids moyen (70 kg) de plus ou moins 30% (Rowland et Tozer, 2011a). Cette observation n'est pas compatible avec la seule étude qui a porté sur la modélisation compartimentale de population chez les chiens de race Beagle âgés entre 11 et 16 mois avec un poids vif moyen de 10.2 kg (8.5-13.5). Dans cette étude, les chercheurs ont choisi de décrire les transferts entre les 3 compartiments avec les constantes de transfert plutôt que des clairances de distribution. Aussi, l'introduction du poids vif comme co-variable pour V_1 a amélioré les performances du modèle (Lee et coll., 2009). Toutefois, dans les études qui ont porté sur la pharmacocinétique de population du propofol, le volume du compartiment central du modèle de Schnider ne comprend pas de co-variables. Ainsi, le volume central n'augmente pas avec l'augmentation de la dose d'induction. Par conséquent, les concentrations sanguines du propofol augmentent à mesure que la dose d'induction augmente. Cette étude a porté sur une population avec 3 catégories d'âge, 25, 50 et 75 ans dont le poids vif varient de 44.4 à 100 kg (Schnider et coll., 1998). Cependant, dans le modèle Schüttler, le poids vif est une co-variable significative pour tous les paramètres pharmacocinétiques, exprimée avec une fonction de puissance dont l'exposant est inférieur

à 1. Cette étude a porté sur une population d'individus âgés de 2 à 88 ans et dont le poids vif varie de 12 à 100 kg. La relation entre le poids vif et le volume de distribution central est décrite avec une fonction de puissance (Schuttler et Ihmsen, 2000).

La clairance de distribution avec le compartiment à équilibration rapide s'est révélée également indépendante du poids vif, contrairement aux autres paramètres. En effet, la normalisation de ce paramètre par le poids vif de l'animal entraînera une distribution plus rapide pour les individus légers, ce qui aura pour conséquence un risque de réveil post induction. Pour les individus qui sont lourds, cette vitesse sera plus faible et il n'y aura pas de risque de réveil de l'animal au démarrage de la perfusion.

Dans cette étude, le propofol a été administré aux patients à une vitesse de perfusion constante qui était basée sur le poids corporel individuel. L'ajout du poids vif comme co-variable à la clairance systémique a significativement amélioré la performance de notre modèle. Par conséquent, dans ce modèle, la concentration efficace à l'état d'équilibre est indépendante du poids vif de l'animal.

Les chiens ayant participé à cette étude sont de parenté connue. Les analyses exploratoires qui ont porté sur la parenté des chiens ont mis en évidence deux groupes de chiens distincts l'un de l'autre. Cependant, l'effet des groupes pères sur les variations des paramètres pharmacocinétiques s'est révélé non significatif avec les analyses bi-variées qui ont porté sur les résultats du modèle de base. Toutefois, dans la démarche qui aboutit à l'élaboration du modèle avec co-variables, l'effet de la parenté s'est révélé significatif pour V_2 et V_3 . On a pu détecter 2 phénotypes attribués à la parenté, dont deux pères (A et G) et une mère SAT, dont la descendance avait des valeurs de V_2 et V_3 supérieures aux autres chiens. Le fait que la parenté s'est révélée non significative au cours des analyses exploratoires portées sur le modèle de base, pourrait être dû au fait qu'on a utilisé des tests statistiques bi-variés. C'est-à-dire que nous n'avons pas tenu compte de la corrélation entre les différentes co-variables. Or, ceci s'est avéré être le cas pour le poids vif et le phénotype pour V_2 et l'âge, et le phénotype pour V_3 . L'introduction du groupe de pères comme co-variables pour V_2 et V_3 a amélioré la qualité de prédiction du modèle avec co-variables.

Même avec l'inclusion de co-variables, la variabilité interindividuelle est restée relativement élevée dans notre population de chien. Cette large variabilité inter-individuelle peut être considérée comme un facteur limitant pour les systèmes de perfusion à objectif concentration qui sont basés sur des modèles pharmacocinétiques (Schuttler et Ihmsen, 2000) Dans ce cas certains auteurs préconisent l'application d'un monitoring pharmaco-thérapeutique du type bayésien, c'est-à-dire qu'un titrage de la concentration cible peut aider à surmonter le problème de la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (Schuttler et Ihmsen, 2000).

CHAPITRE 6 : CONCLUSION

Dans la littérature, il existe plusieurs études portant sur la pharmacocinétique du propofol chez le chien. Toutefois, ce projet est le premier à avoir utilisé une analyse compartimentale de population dans laquelle on a décrit les transferts entre les compartiments avec des clairances de distribution afin de caractériser la pharmacocinétique du propofol. La pharmacocinétique de population permet d'analyser globalement les données obtenues sur un ensemble d'individus sans identifier chacun des sujets, ni négliger la variabilité entre les individus. C'est une étape préalable à l'utilisation des estimateurs bayésiens qui permettront de déterminer les paramètres pharmacocinétiques individuels d'un sujet dans un contexte clinique, c'est à dire dans une situation de données pauvres. Les estimations des paramètres seront utilisées par la suite pour mettre en place un schéma thérapeutique adéquat.

Les données qui ont servi à l'élaboration de ce projet sont issues d'une étude qui a été effectuée à la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal en 2001. Cet aspect historique constitue un point négatif pour notre projet. En effet, nous ne pouvons pas maîtriser les conditions sous lesquelles s'est produite la partie expérimentale. Toutefois, bien que les profils plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont démontré une grande variabilité ; celle-ci ne provient pas de l'analyse quantitative des plasmas car la méthode utilisée a été validée et jugée reproductible et exacte d'après Chérifa Kerrar (Kerrar, 2001).

Cette étude a permis de mettre en évidence quelques facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique du propofol. Le projet a été effectué dans un cadre clinique, ce qui explique la grande variabilité du protocole anesthésique d'un individu à l'autre, ce qui représente un point fort de l'étude, car elle est à l'image de ce qui se passe dans la pratique vétérinaire.

Aussi, nous avons choisi de faire une modélisation de population avec un modèle mamillaire à 3 compartiments. Contrairement aux modèles physiologiques, les modèles mathématiques ne tiennent pas compte de la physiologie de l'organisme. Le recours à un modèle physiologique aurait mieux décrit nos données. Toutefois, nous ne disposons pas de données quant au débit de perfusion des différents organes, leur concentration respectives en protéines plasmatiques et tissulaires, leur coefficient de partage, leur volume, ainsi que leur poids. Par conséquent, il n'est pas possible dans ces conditions d'élaborer un modèle physiologique.

Aussi, l'absence de données d'ordre pharmacodynamique, qui décrivent la profondeur de l'anesthésie dans ce projet, a été pour nous un obstacle à l'exploration de la relation concentration effet observée pour le propofol, et aussi à la mise en évidence de l'influence des paramètres physiologiques sur la pharmacodynamie du propofol. Aussi, il serait intéressant de faire une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique avec plusieurs âges. Une étude dans un cadre contrôlé permettrait d'apprécier l'effet du sexe et de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du propofol, comme cela a été rapporté chez les humains.

BIBLIOGRAPHIE

- ADOLPHE, M., BOULU, R., BOURILLET, F., CLOSTRE, F., FEGER, J., & TILLEMENT, J.-P. (2005). *Rapport académique Quel avenir pour la pharmacologie dans la recherche thérapeutique?* Paper presented at the Annales pharmaceutiques françaises.
- Allegaert, K., de Hoon, J., Verbesselt, R., Naulaers, G., & Murat, I. (2007). Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatric Anaesthesia*, 17(11), 1028-1034.
- Allegaert, K., Vanhaesebrouck, S., Verbesselt, R., & van den Anker, J. N. (2009). In vivo glucuronidation activity of drugs in neonates: extensive interindividual variability despite their young age. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(4), 411-415.
- Anderson, B. J., Allegaert, K., & Holford, N. H. (2006). Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects. *European journal of pediatrics*, 165(12), 819-829.
- André-Pontier, L. (1900). *Histoire de la pharmacie: origines-moyen âge-temps modernes*: O. Doin.
- Andress, J. L., Day, T. K., & Day, D. (1995). The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary Surgery*, 24(3), 277-282.
- Arslan, M., Comu, F. M., Isik, B., Unal, Y., Cekmen, N., & Kurtipek, O. (2010). Effects of the general anaesthetic agent, propofol, on erythrocyte deformability. *Bratislavské Lekárske Listy*, 111(3), 126-128.
- Baker, M. T., & Naguib, M. (2005). Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*, 103(4), 860-876.
- Barbour, N. P., & Lipper, R. A. (2008). Introduction to Biopharmaceutics and its Role in Drug Development. *Biopharmaceutics Applications in Drug Development* (pp. 1-25): Springer.
- Barker, P., Langton, J. A., Wilson, I. G., & Smith, G. (1992). Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *British journal of anaesthesia*, 69(1), 23-25.
- Bazin, J.-E., Constantin, J.-M., & Gindre, G. (2004). *Anesthésie des animaux de laboratoires, réflexion de son influence sur l'interprétation des résultats*. Paper presented at the Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.
- Beaudry, F., Guénette, S. A., Winterborn, A., Marier, J.-F., & Vachon, P. (2005). Development of a rapid and sensitive LC-ESI/MS/MS assay for the quantification of propofol using a simple off-line dansyl chloride derivatization reaction to enhance signal intensity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 39(3-4), 411-417.
- Boxenbaum, H. (1982). Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 10(2), 201-227.
- Buchanan, F. F., Myles, P. S., & Cicuttini, F. (2011). Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *British Journal of Anaesthesia*, 106(6), 832-839.
- Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., & Evans, W. E. (2005). *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Cai, W., Deng, W., Yang, H., Chen, X., & Jin, F. (2012). A propofol microemulsion with low free propofol in the aqueous phase: Formulation, physicochemical characterization, stability and pharmacokinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1-2), 536-544.
- Campbell, G. A., Morgan, D. J., Kumar, K., & Crankshaw, D. P. (1988). Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 26(2), 187-190.

- Chassard, D., Berrada, K., Bryssine, B., Guiraud, M., & Bouletreau, P. (1996). Influence of body compartments on propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40(8 Pt 1), 889-891.
- Chazard, E., Preda, C., Merlin, B., Ficheur, G., & Beuscart, R. (2009). Détection et prévention des effets indésirables liés aux médicaments par data-mining. *IRBM*, 30(4), 192-196.
- Claeys, M. A., Gepts, E., & Camu, F. (1988). Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 60(1), 3-9.
- Coetzee, A., Fourie, P., Coetzee, J., Badenhorst, E., Rebel, A., Bolliger, C., Uebel, R., Wium, C., & Lombard, C. (1989). Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesthesia and Analgesia*, 69(4), 473-483.
- Coetzee, J. F. (2012). Allometric or lean body mass scaling of propofol pharmacokinetics: towards simplifying parameter sets for target-controlled infusions. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(3), 137-145.
- Court, M. H., Duan, S. X., Hesse, L. M., Venkatakrishnan, K., & Greenblatt, D. J. (2001). Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*, 94(1), 110-119.
- Cozanitis, D. A., Levonen, K., Marvola, M., Rosenberg, P. H., & Sandholm, M. (1991). A comparative study of intravenous and rectal administration of propofol in piglets. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 35(7), 575-577.
- Crooks, J., O'Malley, K., & Stevenson, I. H. (1976). Pharmacokinetics in the elderly. *Clinical pharmacokinetics*, 1(4), 280-296.
- Cullen, P. M., Turtle, M., Prys-Roberts, C., Way, W. L., & Dye, J. (1987). Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesthesia and Analgesia*, 66(11), 1115-1120.
- D'Argenio, D. Z., A. Schumitzky and X. Wang. (Ed.). (2009). *ADAPT 5 User's Guide: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Systems Analysis Software. Biomedical Simulations Resource*. Los Angeles'.
- Daniels, S., & Roberts, R. J. (1998). Post-synaptic inhibitory mechanisms of anaesthesia; glycine receptors. *Toxicology Letters*, 100-101, 71-76.
- Ette, E. I., & Ludden, T. M. (1995). Population pharmacokinetic modeling: the importance of informative graphics. *Pharmaceutical Research*, 12(12), 1845-1855.
- Ette, E. I., & Williams, P. J. (2004a). Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(10), 1702-1706.
- Ette, E. I., & Williams, P. J. (2004b). Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(11), 1907-1915.
- Farinotti, R. (1994). *Interactions physicochimiques et mode de conservation du Diprivan®*.
- Fischer, M. J., Leffler, A., Niedermirtl, F., Kistner, K., Eberhardt, M., Reeh, P. W., & Nau, C. (2010). The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than GABAA receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 285(45), 34781-34792.
- Fleishaker, J. C., & Smith, R. B. (1987). Compartmental model analysis in pharmacokinetics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 27(12), 922-926.
- Franks, N. P., & Lieb, W. R. (1994). Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 367(6464), 607-614.
- Fujiwara, R., Nakajima, M., Yamanaka, H., Nakamura, A., Katoh, M., Ikushiro, S.-i., Sakaki, T., & Yokoi, T. (2007). Effects of coexpression of UGT1A9 on enzymatic activities of human UGT1A isoforms. *Drug metabolism and disposition*, 35(5), 747-757.
- Gan, T. J., Glass, P. S., Sigl, J., Sebel, P., Payne, F., Rosow, C., & Embree, P. (1999). Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 90(5), 1283-1287.

- Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M., & Blaschke, T. F. (2004). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology*, 44, 499-523.
- Geel, J. K. (1991). The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats. *Journal of the South African Veterinary Association*, 62(3), 118-123.
- Golan, D. E. (2008a). Drug metabolism. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy* (pp. 49-61): Lippincott Williams & Wilkins.
- Golan, D. E. (2008b). Pharmacodynamics. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy* (pp. 2-29): Lippincott Williams & Wilkins.
- Golan, D. E. (2008c). Pharmacokinetics *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy* (pp. 31-48): Lippincott Williams & Wilkins.
- Golan, D. E. (2008d). Pharmacology of GABAergic and Glutaminergic Neurotransmission. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy* (pp. 163-183): Lippincott Williams & Wilkins.
- Goodchild, C. S., & Serrao, J. M. (1989). Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *British Journal of Anaesthesia*, 63(1), 87-92.
- Guenoun, T., Montagne, O., Laplace, M., & Crozatier, B. (2000). Propofol-induced modifications of cardiomyocyte calcium transient and sarcoplasmic reticulum function in rats. *Anesthesiology*, 92(2), 542-549.
- Haensch, K., Schultz, A., Krauss, T., Grouven, U., & Schultz, B. (2009). Women need more propofol than men during EEG-monitored total intravenous anaesthesia / Frauen benötigen mehr Propofol als Männer während EEG-überwachter total-intravenöser Anästhesie. *Biomedizinische Technik*, 54(2), 76-82.
- Hales, T. G., & Lambert, J. J. (1991). The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *British Journal of Pharmacology*, 104(3), 619-628.
- Hall, L., Lagerweij, E., Nolan, A., & Sear, J. (1997). Disposition of propofol after medetomidine premedication in beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 24(1), 23-29.
- Hall, L. W., Lagerweij, E., Nolan, A. M., & Sear, J. W. (1994). Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 55(1), 116-120.
- Haramburu, F., Miremont-Salamé, G., & Macquin, K. (2002). Effets indésirables des médicaments: définitions et imputabilité. *Revue du rhumatisme*, 69(4), 346-348.
- Hay Kraus, B. L., Greenblatt, D. J., Venkatakrishnan, K., & Court, M. H. (2000). Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiotica*, 30(6), 575-588.
- Hiraoka, H., Yamamoto, K., Okano, N., Morita, T., Goto, F., & Horiuchi, R. (2004). Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(4), 324-330.
- Hirota, K., Ebina, T., Sato, T., Ishihara, H., & Matsuki, A. (1999). Is total body weight an appropriate predictor for propofol maintenance dose? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43(8), 842-844.
- Hoymork, S. C., & Raeder, J. (2005). Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia*, 95(5), 627-633.
- Jacquez, J. A. (1985). Compartmental Systems. *Compartmental Analysis in Biology and Medicine* (pp. 1-24): University of Michigan Press Ann Arbor, MI.
- Katzung, B. G., Masters, S., & Trevor, A. (2009). Basic Principles *Basic and clinical pharmacology* (pp. 1-13): Singapore.
- Kawalek, J. C., & el Said, K. R. (1990). Maturational development of drug-metabolizing enzymes in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 51(11), 1742-1745.

- Kazama, T., Ikeda, K., Morita, K., Ikeda, T., Kikura, M., & Sato, S. (2001). Relation between initial blood distribution volume and propofol induction dose requirement. *Anesthesiology*, 94(2), 205-210.
- Keegan, R. D., & Greene, S. A. (1993). Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery*, 22(6), 537-543.
- Kerrar, C. (2001). *Pharmacocinétique du propofol chez des chiens en croissance : source de variabilité* Université de Montreal, Montréal
- Knibbe, C. A., Zuideveld, K. P., Aarts, L. P., Kuks, P. F., & Danhof, M. (2005). Allometric relationships between the pharmacokinetics of propofol in rats, children and adults. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(6), 705-711.
- Kochs, E., Hoffman, W. E., Werner, C., Thomas, C., Albrecht, R. F., & Schulte am Esch, J. (1992). The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 76(2), 245-252.
- Kodaka, M., Johansen, J. W., & Sebel, P. S. (2005). The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesthesia and Analgesia*, 101(2), 377-381, table of contents.
- Krasowski, M. D., O'Shea, S. M., Rick, C. E., Whiting, P. J., Hadingham, K. L., Czajkowski, C., & Harrison, N. L. (1997). Alpha subunit isoform influences GABA(A) receptor modulation by propofol. *Neuropharmacology*, 36(7), 941-949.
- Lancelot, R., & Lesnoff, M. (2005). Sélection de modèles avec l'AIC et critères d'information dérivés.
http://lassana.koita.free.fr/f%C3%83%C2%AAtes_photos/CodeTIP/AIC_v3.pdf
- Lange, H., Stephan, H., Rieke, H., Kellermann, M., Sonntag, H., & Bircher, J. (1990). Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 64(5), 563-570.
- Langley, M. S., & Heel, R. C. (1988). Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, 35(4), 334-372.
- Leblanc, P. P., & Aiache, J. M. (1997). Mise à la disposition de l'organisme des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale. *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique 3 Ed* (Vol. 67, pp. 56-86).
- Lee, S. H., Ghim, J. L., Song, M. H., Choi, H. G., Choi, B. M., Lee, H. M., Lee, E. K., Roh, Y. J., & Noh, G. J. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new reformulated microemulsion and the long-chain triglyceride emulsion of propofol in beagle dogs. *British Journal of Pharmacology*, 158(8), 1982-1995.
- Legrain, S., & Lacaille, S. (2005). Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC-Médecine*, 2(2), 127-136.
- Lepage, J. Y., Pinaud, M. L., Helias, J. H., Juge, C. M., Cozian, A. Y., Farinotti, R., & Souron, R. J. (1988). Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: assessment with a radionuclide approach. *Anesthesia and Analgesia*, 67(10), 949-955.
- Liang, S. C., Ge, G. B., Liu, H. X., Shang, H. T., Wei, H., Fang, Z. Z., Zhu, L. L., Mao, Y. X., & Yang, L. (2011). Determination of propofol UDP-glucuronosyltransferase (UGT) activities in hepatic microsomes from different species by UFLC-ESI-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 54(1), 236-241.
- Lind, L., Johansson, S., & Ekman, K. (1993). The influence of obesity and fat distribution on induction and maintenance doses of propofol. (Short communication). *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 98(2), 187-188.
- Loryan, I., Lindqvist, M., Johansson, I., Hiratsuka, M., van der Heiden, I., van Schaik, R. H., Jakobsson, J., & Ingelman-Sundberg, M. (2012). Influence of sex on propofol

- metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(4), 397-406.
- Manber, R., & Armitage, R. (1999). Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*, 22(5), 540-555.
- Matthews, N. S., Brown, R. M., Barling, K. S., Lovering, S. L., & Herrig, B. W. (2004). Repetitive propofol administration in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(4), 255-260.
- Mazoit, J. X., & Samii, K. (2001). Binding of propofol to blood components: Implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 47(1), 35-42.
- McGurk, K. A., Brierley, C. H., & Burchell, B. (1998). Drug glucuronidation by human renal UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol*, 55(7), 1005-1012.
- McKune, C. M., Brosnan, R. J., Dark, M. J., & Haldorson, G. J. (2008). Safety and efficacy of intramuscular propofol administration in rats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), 495-500.
- McLeod, H. L., & Evans, W. E. (1992). Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Pediatrics in Review*, 13(11), 413-421.
- Mo, S. L., Liu, Y. H., Duan, W., Wei, M. Q., Kanwar, J. R., & Zhou, S. F. (2009). Substrate specificity, regulation, and polymorphism of human cytochrome P450 2B6. *Current Drug Metabolism*, 10(7), 730-753.
- Morselli, P., Franco-Morselli, R., & Bossi, L. (1980). Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 5(6), 485.
- Muir, W. W., 3rd, & Gadawski, J. E. (1998). Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 59(2), 157-161.
- Murasaki, O., Kaibara, M., Nagase, Y., Mitarai, S., Doi, Y., Sumikawa, K., & Taniyama, K. (2003). Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor-mediated signal transduction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(3), 995-1000.
- Musk, G. C., Pang, D. S., Beths, T., & Flaherty, D. A. (2005). Target-controlled infusion of propofol in dogs--evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Veterinary Record*, 157(24), 766-770.
- Nagase, Y., Kaibara, M., Uezono, Y., Izumi, F., Sumikawa, K., & Taniyama, K. (1999). Propofol inhibits muscarinic acetylcholine receptor-mediated signal transduction in *Xenopus* Oocytes expressing the rat M1 receptor. *Japanese Journal of Pharmacology*, 79(3), 319-325.
- Nolan, A., & Reid, J. (1993). Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 70(5), 546-551.
- Nolan, A. M., Reid, J., & Grant, S. (1993). The effects of halothane and nitrous oxide on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16(3), 335-342.
- Pagel, P. S., Hettrick, D. A., Kersten, J. R., Lowe, D., & Warltier, D. C. (1998). Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 88(1), 180-189.
- Papich, M. G. (2011). *Saunders handbook of veterinary drugs : small and large animal* (3rd ed.). St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders.
- Perry, S. M., Whelan, E., Shay, S., Wood, A. J., & Wood, M. (1991). Effect of i.v. anaesthesia with propofol on drug distribution and metabolism in the dog. *British Journal of Anaesthesia*, 66(1), 66-72.
- Pleym, H., Spigset, O., Kharasch, E. D., & Dale, O. (2003). Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(3), 241-259.

- Préat, V. (2006). Galénique : L'aventure d'un mot *Histoire de la pharmacie galénique: l'art de préparer les médicaments de Galien à nos jours* (pp. 11-20): Presses univ. de Louvain.
- Purves, R. D. (1992). Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *Journal of Pharmacokinetics Biopharmaceutics*, 20(3), 211-226.
- Raoof, A. A., Augustijns, P. F., & Verbeeck, R. K. (1996). In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharmaceutical Research*, 13(6), 891-895.
- Raoof, A. A., van Obbergh, L. J., de Ville de Goyet, J., & Verbeeck, R. K. (1996). Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50(1-2), 91-96.
- Reid, J., & Nolan, A. M. (1993). Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 16(4), 501-505.
- Reid, J., & Nolan, A. M. (1996). Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. *Research in Veterinary Science*, 61(2), 169-171.
- Rescigno, A. (2010). Compartmental analysis and its manifold applications to pharmacokinetics. *The AAPS journal*, 12(1), 61-72.
- Riu, P., Riu, G., Testa, C., Mulas, M., Caria, M., Mameli, S., & Mameli, O. (2000). Disposition of propofol between red blood cells, plasma, brain and cerebrospinal fluid in rabbits. *European journal of anaesthesiology*, 17(1), 18-22.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011a). Age, Weight and Gender. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 373-401.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011b). Distribution kinetics. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 561-602). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011c). Elimination. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 111-157). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011d). Fundamental concepts and terminology. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 17-45.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011e). Kinetics following an extravascular dose. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 159-181.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011f). Membranes and distribution. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : concepts and applications* (4th ed., pp. 73-107.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Sanna, E., Garau, F., & Harris, R. A. (1995). Novel properties of homomeric beta 1 gamma-aminobutyric acid type A receptors: actions of the anesthetics propofol and pentobarbital. *Molecular Pharmacology*, 47(2), 213-217.
- Sano, T., Nishimura, R., Mochizuki, M., & Sasaki, N. (2003). Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 65(10), 1141.
- Schnider, T. W., Minto, C. F., Gambus, P. L., Andresen, C., Goodale, D. B., Shafer, S. L., & Youngs, E. J. (1998). The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 88(5), 1170-1182.

- Schuttler, J., & Ihmsen, H. (2000). Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 92(3), 727-738.
- Servin, F. (1990). *Pharmacologie du sujet âgé*. Paper presented at the Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.
- Shargel, L., Andrew, B., & Wu-Pong, S. (2005a). Drug elimination and clearance *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (Vol. 270, pp. 131-160): McGraw-Hill New York, USA.
- Shargel, L., Andrew, B., & Wu-Pong, S. (2005b). Introduction to biopharmaceutics and pharmacokinetics *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (Vol. 270, pp. 1-19): McGraw-Hill New York, USA.
- Sheiner, L. B. (1984). Analysis of pharmacokinetic data using parametric models--1: Regression models. *Journal of Pharmacokinetics Biopharmaceutics*, 12(1), 93-117.
- Sheiner, L. B., & Steimer, J. L. (2000). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology*, 40, 67-95.
- Short, C. E., & Bufalari, A. (1999). Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 29(3), 747-778.
- Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Knott, S., & Ruane, R. J. (1991). Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica*, 21(10), 1243-1256.
- Smith, J. A., Gaynor, J. S., Bednarski, R. M., & Muir, W. W. (1993). Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(7), 1111-1115.
- Sneyd, J. R., Simons, P. J., & Wright, B. (1994). Use of proton nmr spectroscopy to measure propofol metabolites in the urine of the female Caucasian patient. *Xenobiotica*, 24(10), 1021-1028.
- Soars, M. G., Riley, R. J., Findlay, K. A., Coffey, M. J., & Burchell, B. (2001). Evidence for significant differences in microsomal drug glucuronidation by canine and human liver and kidney. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(2), 121-126.
- Soldin, O. P., Chung, S. H., & Mattison, D. R. (2011). Sex differences in drug disposition. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2011, 187103.
- Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W., & Rosano, G. M. (2012). Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handbook of Experimental Pharmacology*(214), 91-105.
- Standaert, F. G. (1988). Absorption and distribution of xenobiotics. *Environmental Health Perspectives*, 77, 63-71.
- Steib, A. (1994). Diprivan: interactions medicamenteuses. *Annales Françaises d'Anesthésie et Reanimation*, 13(4), 471-475.
- Toutain, P. L., & Bousquet-Melou, A. (2004a). Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6), 455-466.
- Toutain, P. L., & Bousquet-Melou, A. (2004b). Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol Ther*, 27(6), 441-453.
- Toutain, P. L., & Bousquet-Mélou, A. (2002). Free drug fraction vs free drug concentration: a matter of frequent confusion. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 25(6), 460-463.
- Toutain, P. L., & Bousquet-Mélou, A. (2004). Plasma terminal half-life. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 27(6), 427-439.
- Tramèr, M. R. (2004). Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 18(4), 693-701.
- Trapani, G., Altomare, C., Liso, G., Sanna, E., & Biggio, G. (2000). Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 7(2), 249-271.

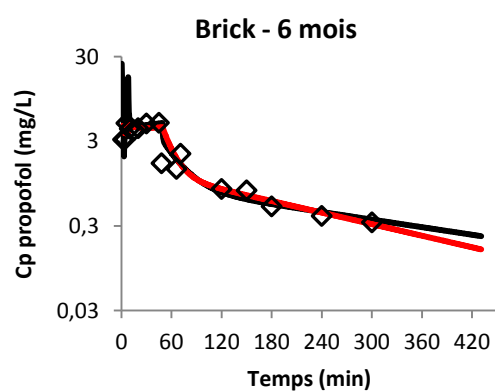
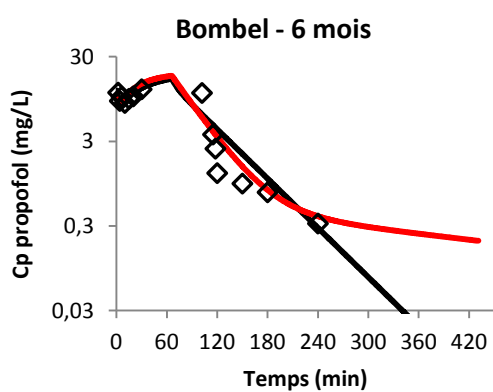
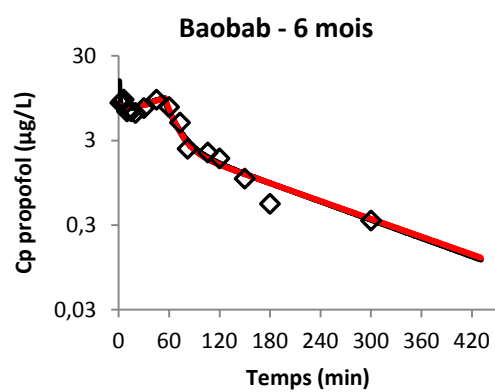
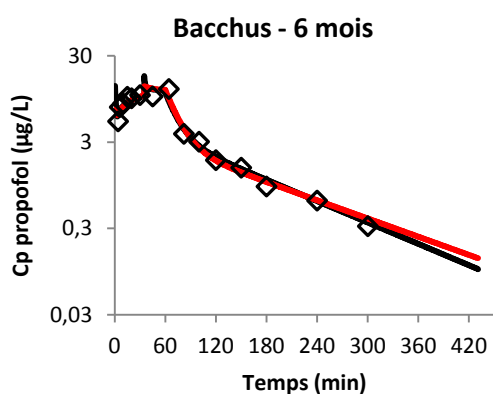
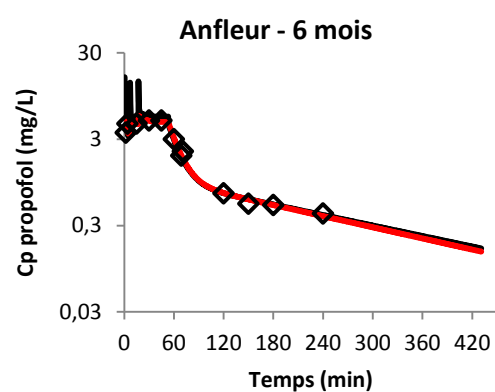
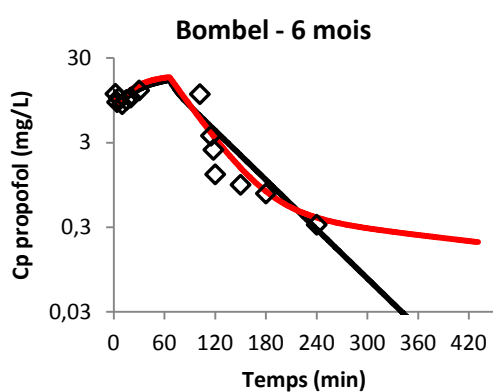
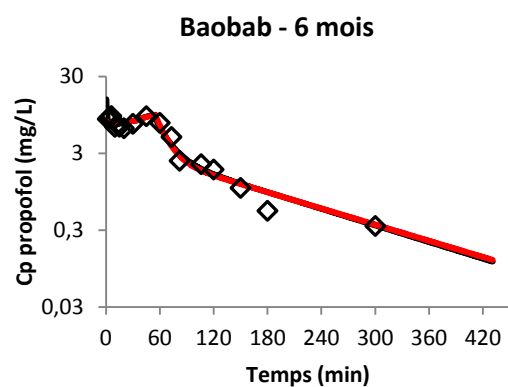
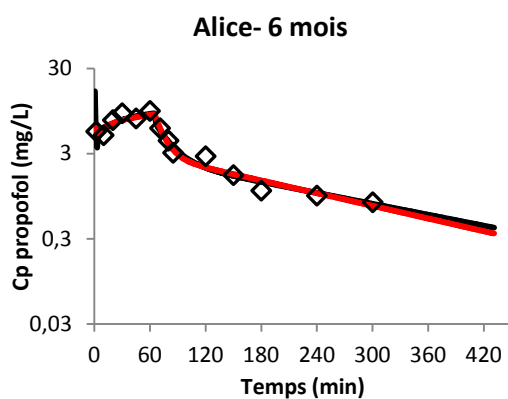
- Urien, S. (2003). La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux. *La Lettre du pharmacologue*, 17(3), 97-102.
- Vandesteene, A., Trempont, V., Engelman, E., Deloof, T., Focroul, M., Schoutens, A., & de Rood, M. (1988). Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*, 43 Suppl, 42-43.
- Violet, J. M., Downie, D. L., Nakisa, R. C., Lieb, W. R., & Franks, N. P. (1997). Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology*, 86(4), 866-874.
- Ward, D. S., Norton, J. R., Guivarc'h, P. H., Litman, R. S., & Bailey, P. L. (2002). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology*, 97(6), 1401-1408.
- Watkins, S. B., Hall, L. W., & Clarke, K. W. (1987). Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *The Veterinary record*, 120(14), 326-329.
- Welling, P. G. (1986). Graphic methods in pharmacokinetics: the basics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 26(7), 510-514.
- White, M., Kenny, G. N., & Schraag, S. (2008). Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(2), 119-127.
- Yamakura, T., Sakimura, K., Shimoji, K., & Mishina, M. (1995). Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuroscience Letters*, 188(3), 187-190.
- Yates, J. W., Jones, R. D., Walker, M., & Cheung, S. Y. (2009). Structural identifiability and indistinguishability of compartmental models. *Expert Opinion in Drug Metabolism & Toxicology*, 5(3), 295-302.
- Zoran, D. L., Riedesel, D. H., & Dyer, D. C. (1993). Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, 54(5), 755-760.

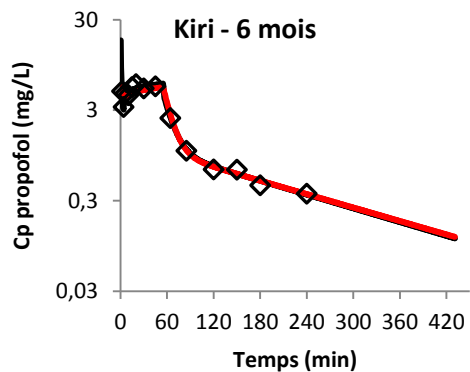
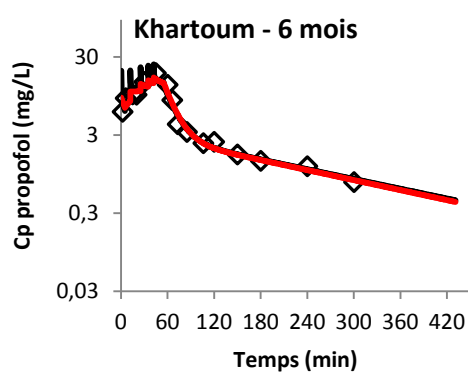
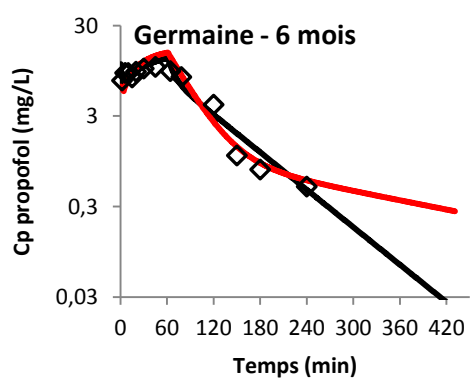
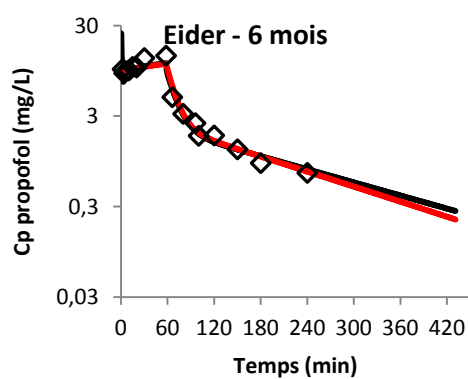
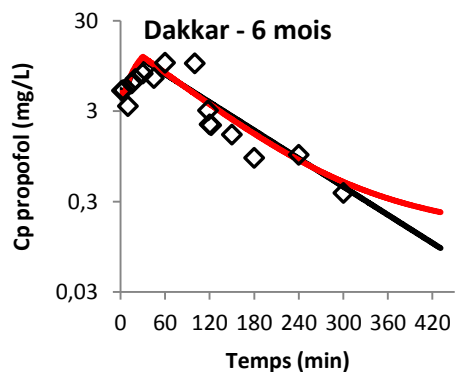
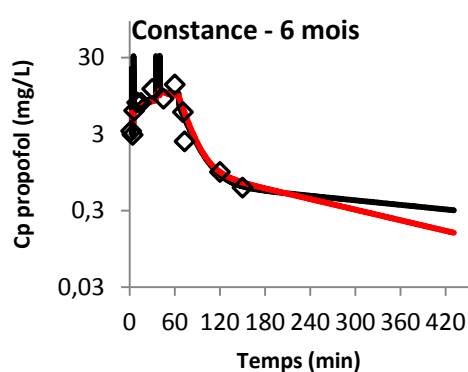
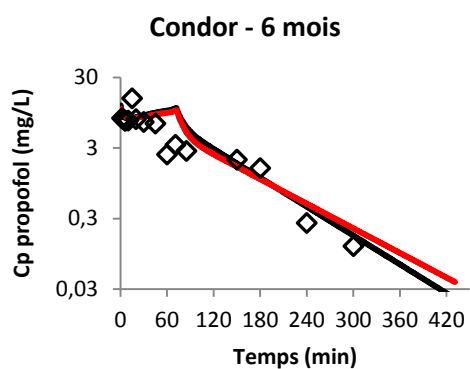
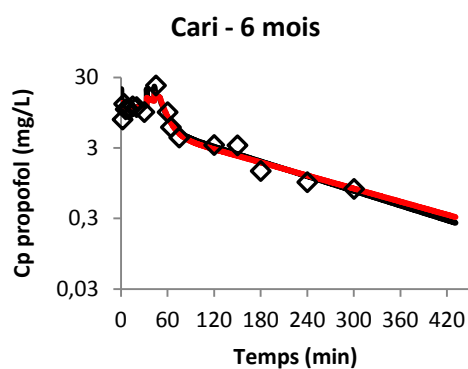
APPENDICE 1

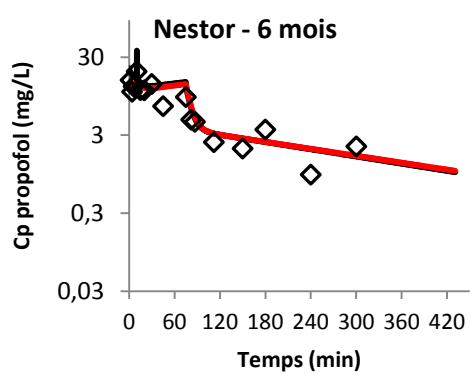
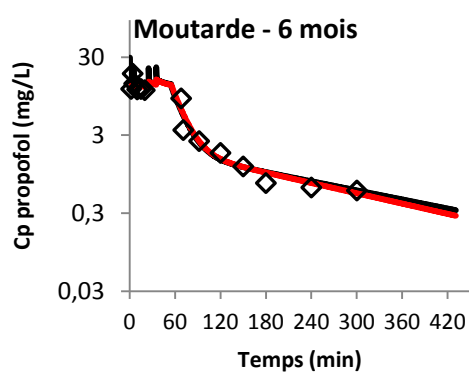
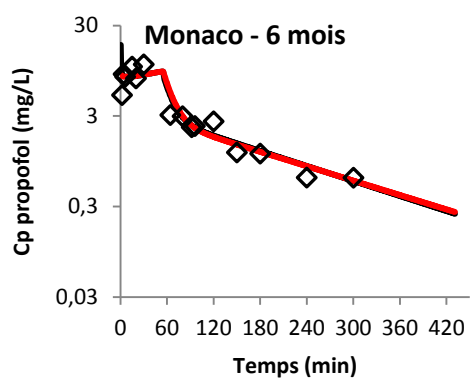
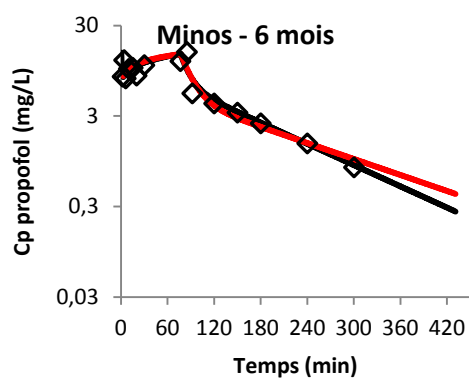
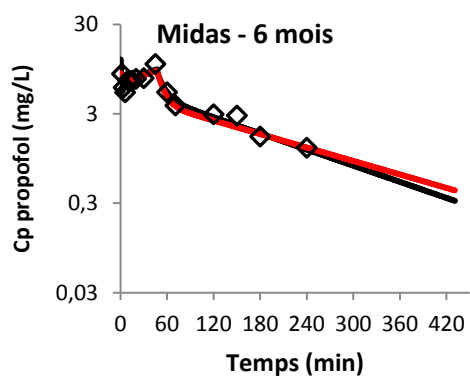
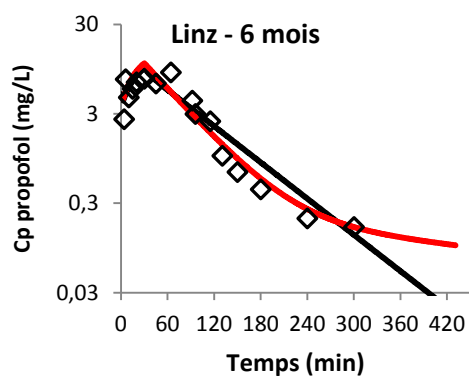
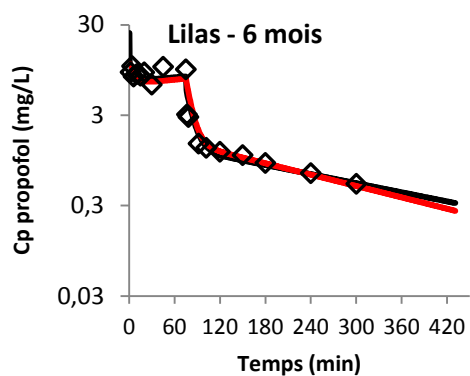
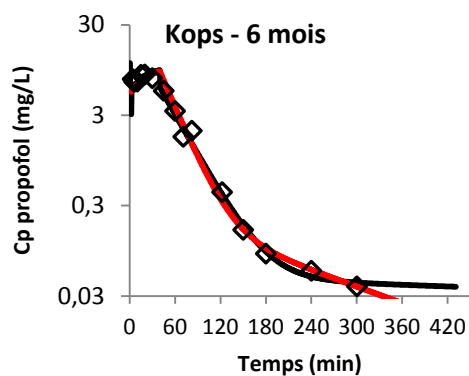
1. graphiques des modèles de base à 2 compartiments vs. à 3 compartiments

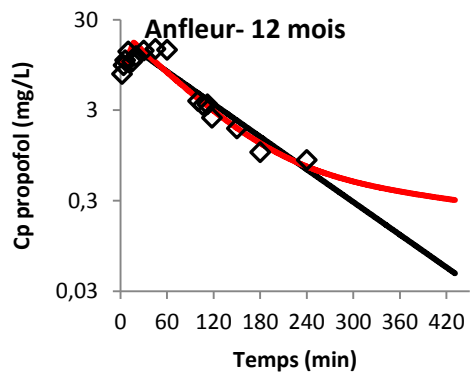
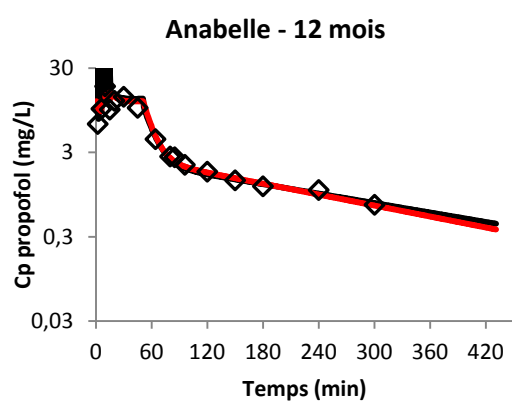
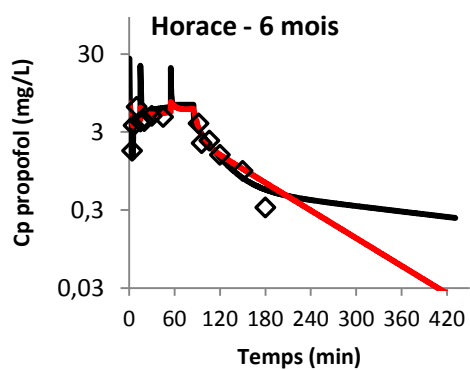
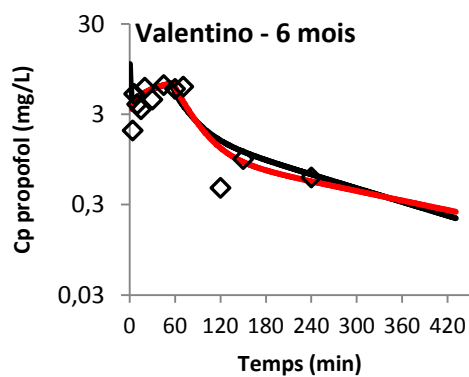
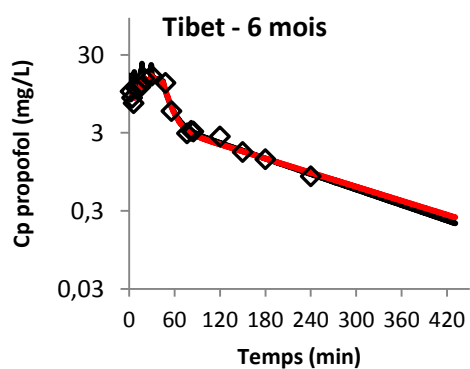
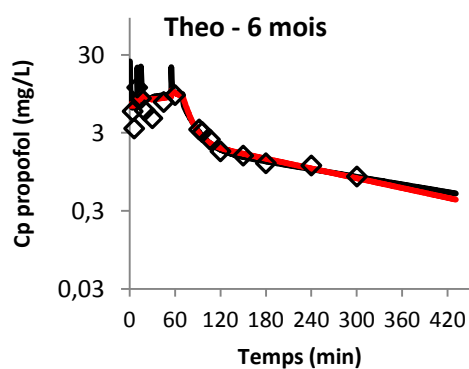
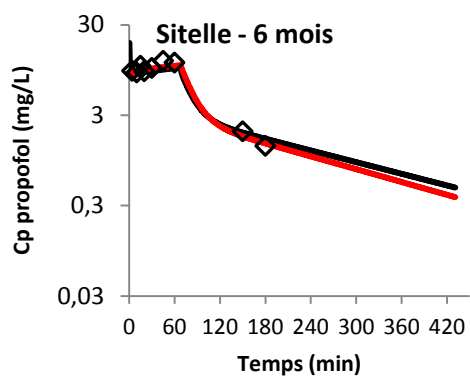
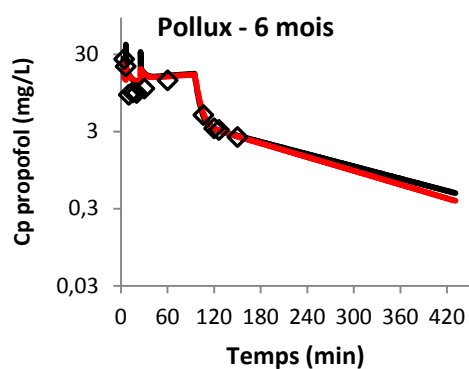
Chaque graphique est composé de trois séries à savoir :

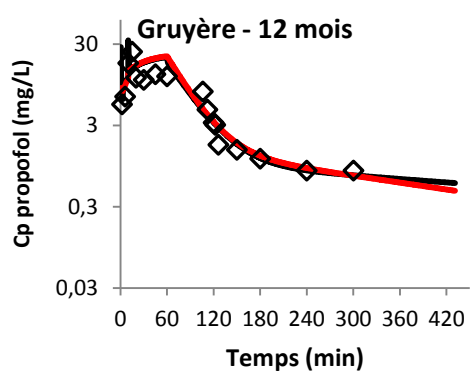
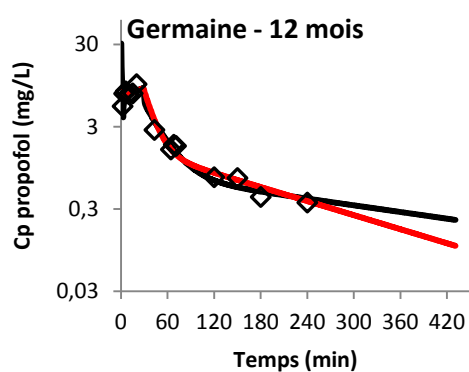
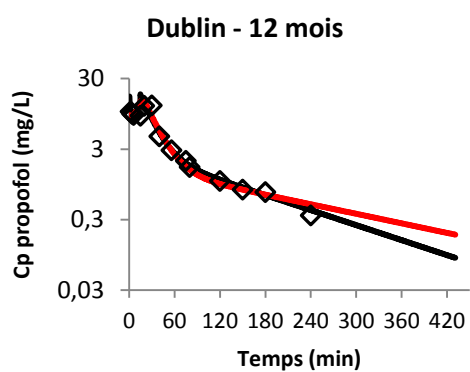
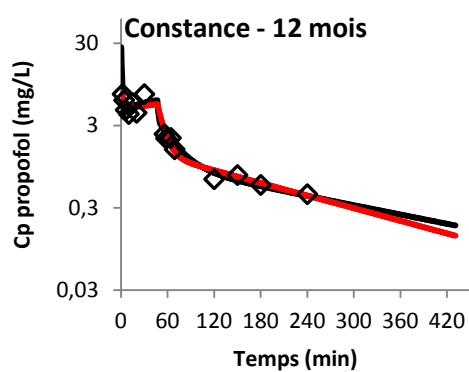
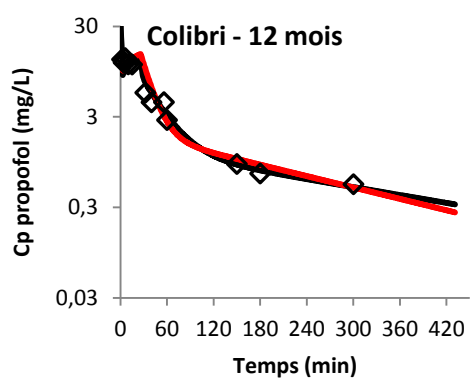
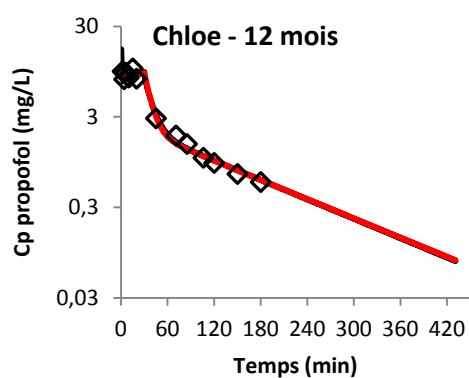
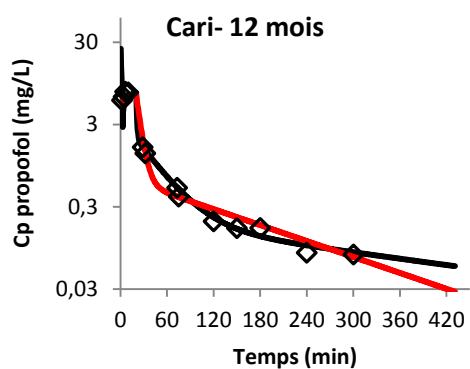
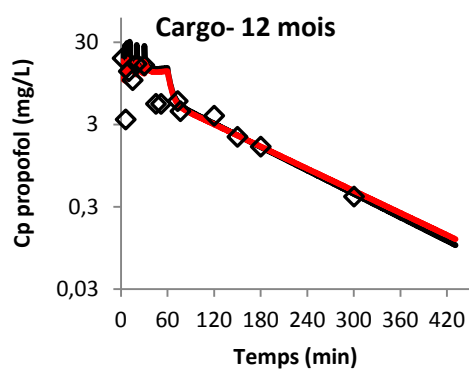
- L'évolution temporelle des concentrations observées avec des marqueurs de couleur noir,
- L'évolution temporelle des concentrations prédites individuelles du modèle de base à deux compartiments. La courbe est coloriée en rouge,
- L'évolution temporelle des concentrations prédites individuelles du modèle de base à trois compartiments. la courbe est coloriée en noir.

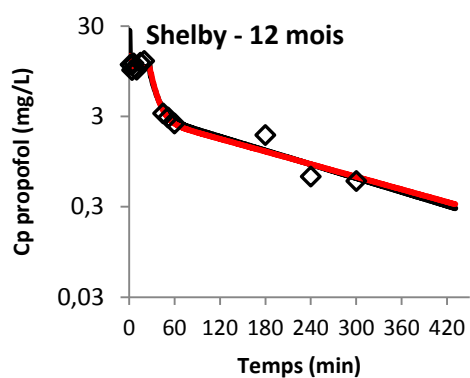
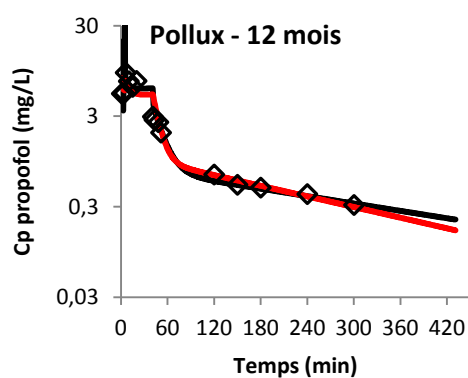
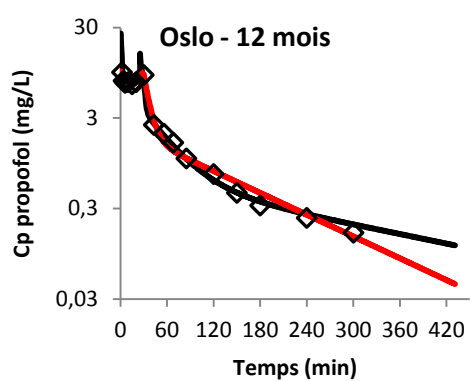
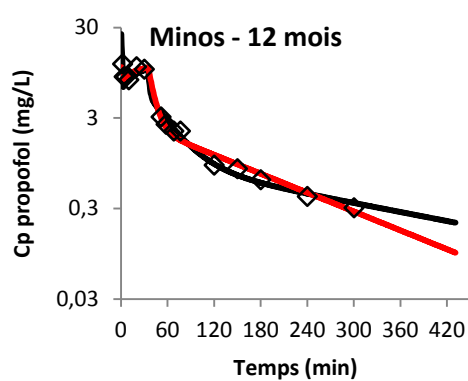
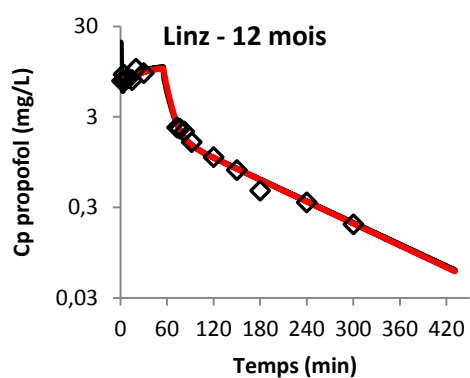
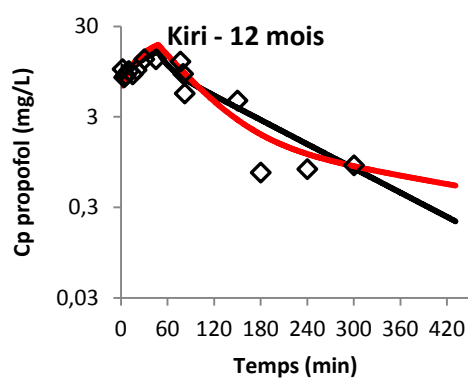
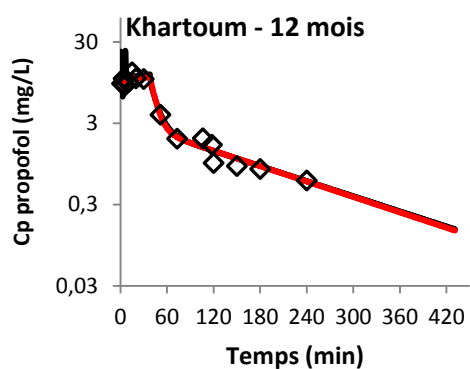
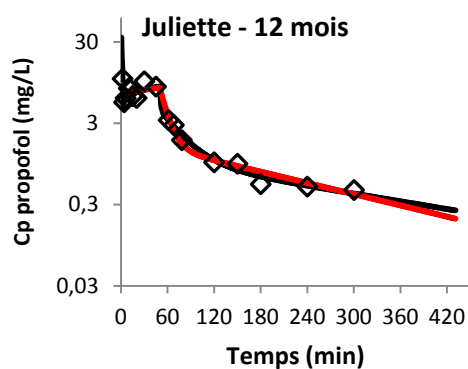


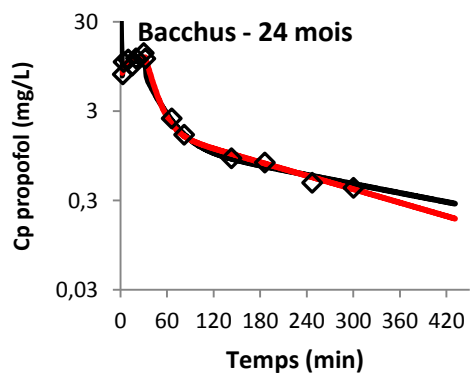
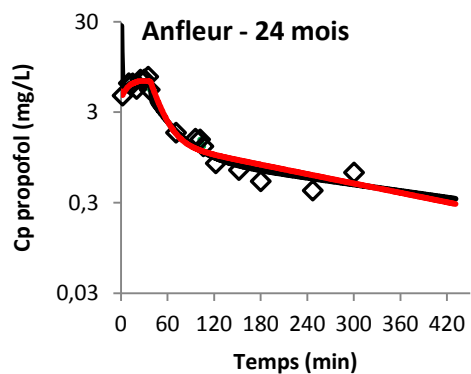
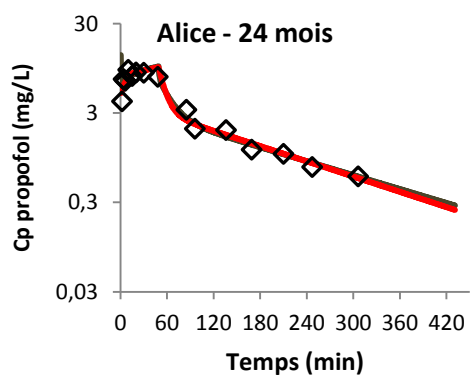
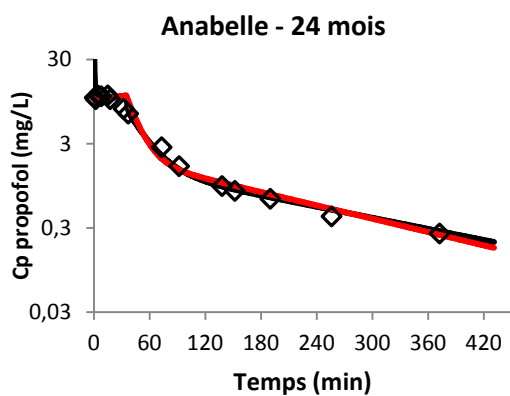
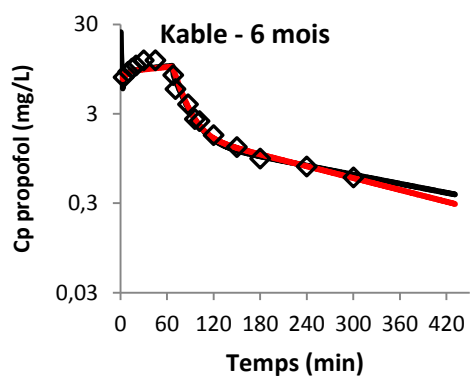
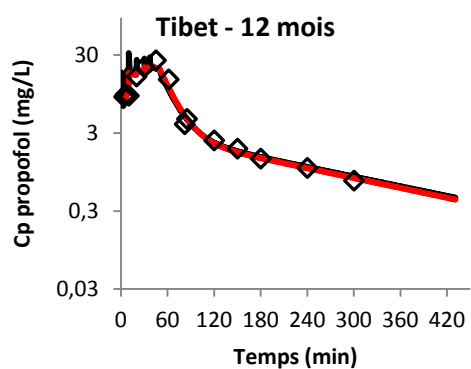
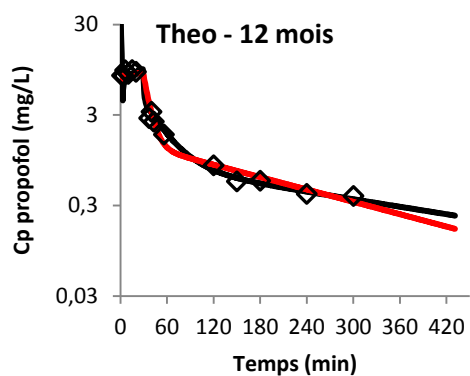
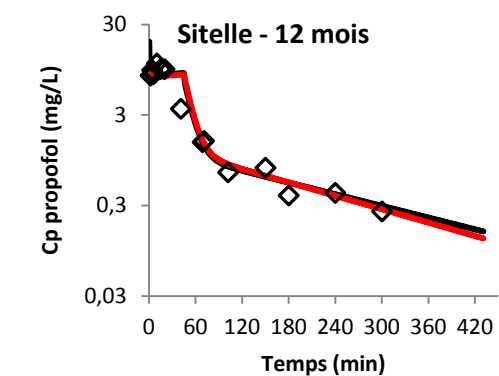


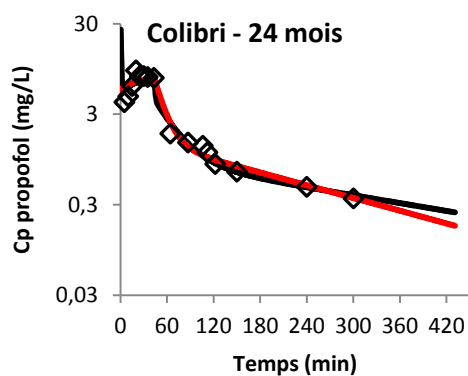
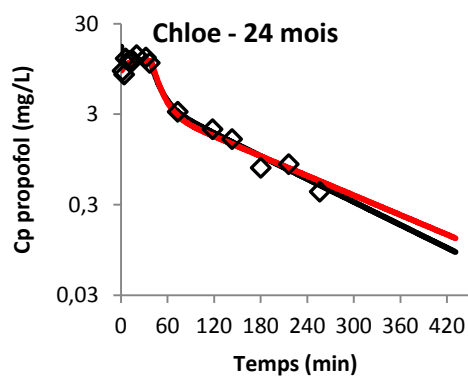
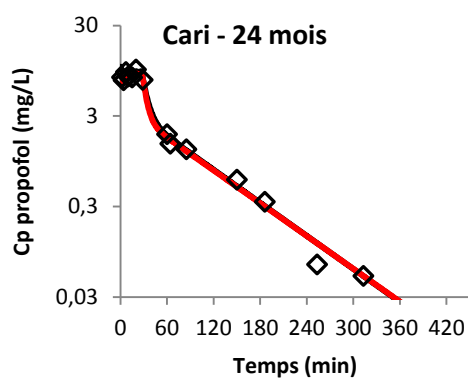
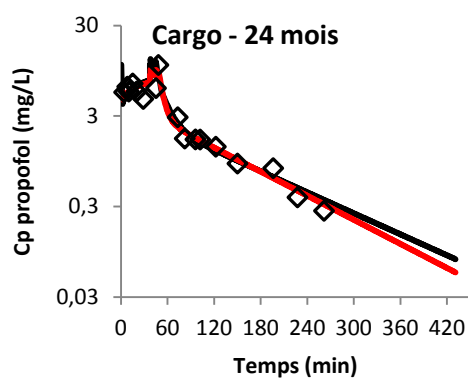
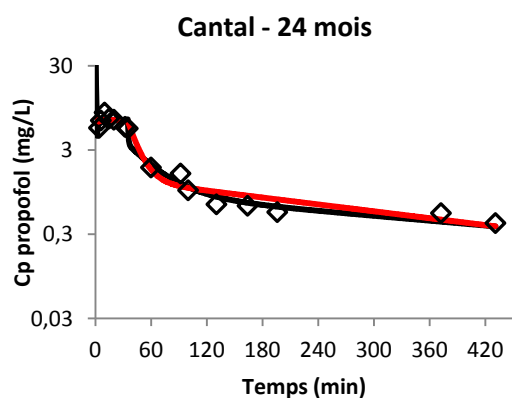
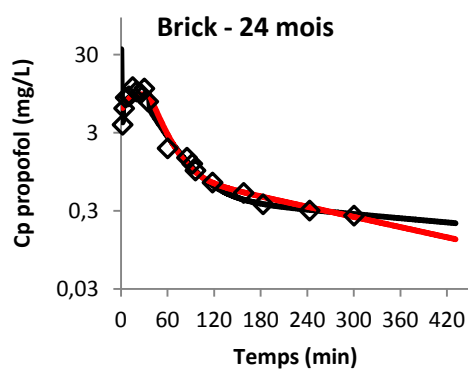
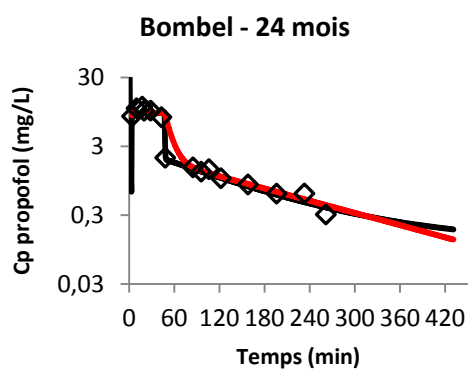
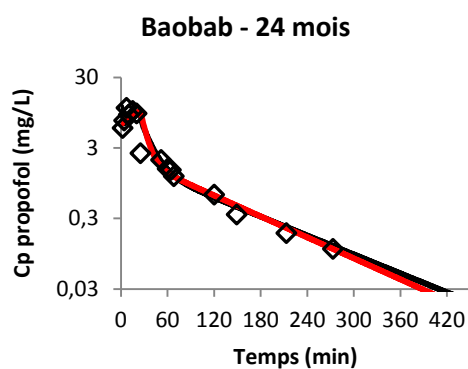


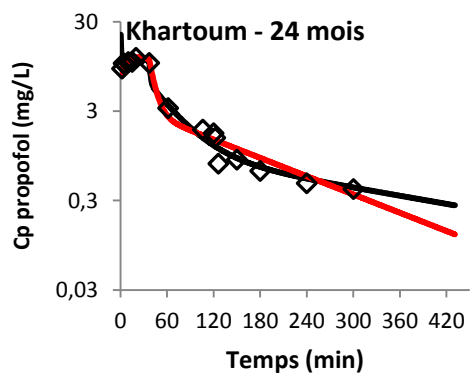
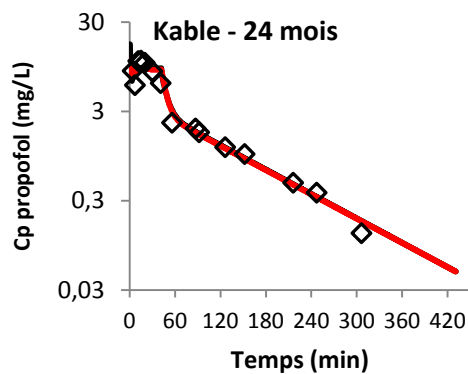
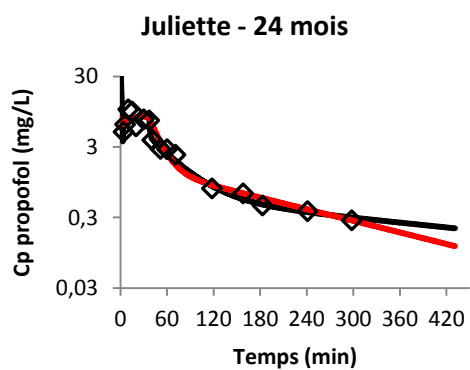
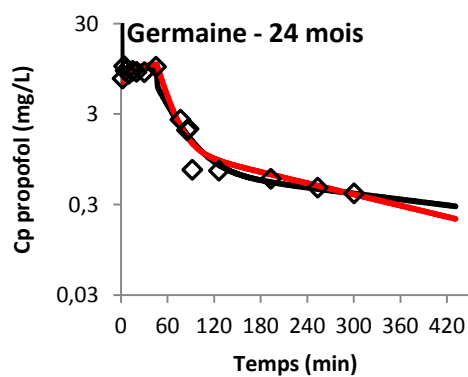
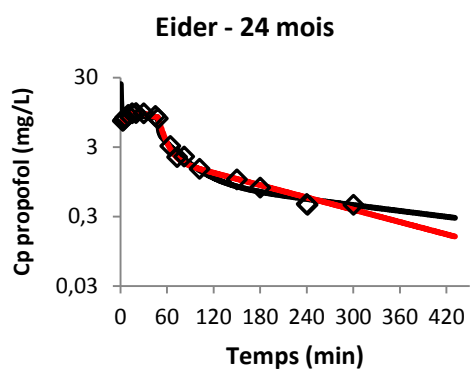
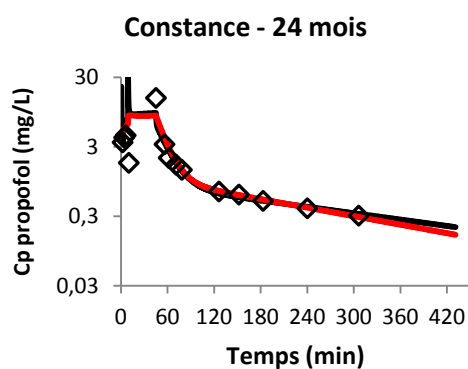
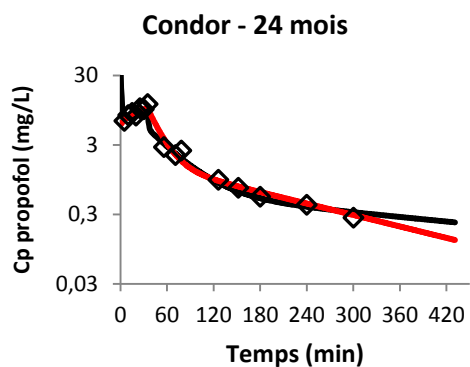
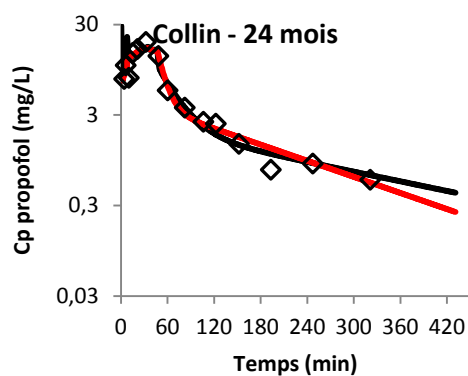


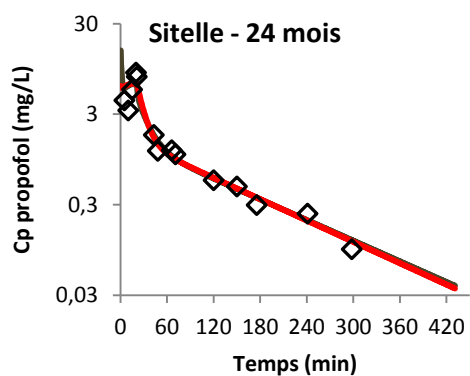
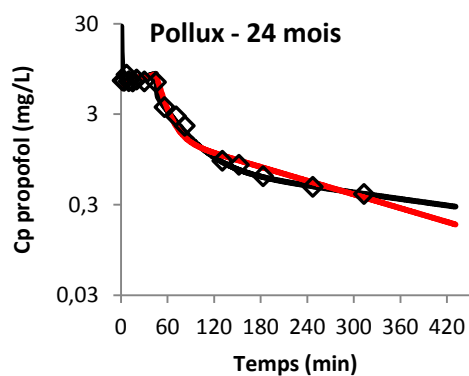
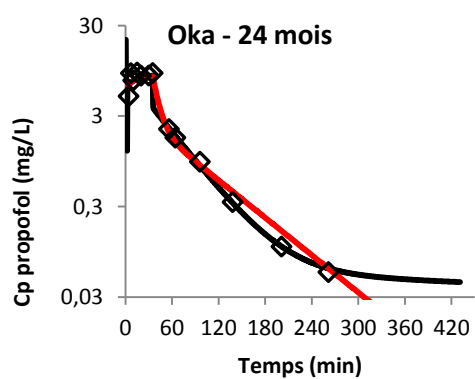
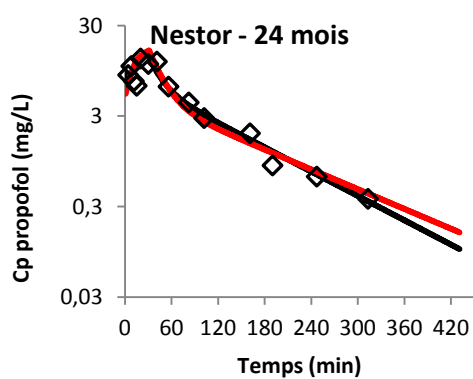
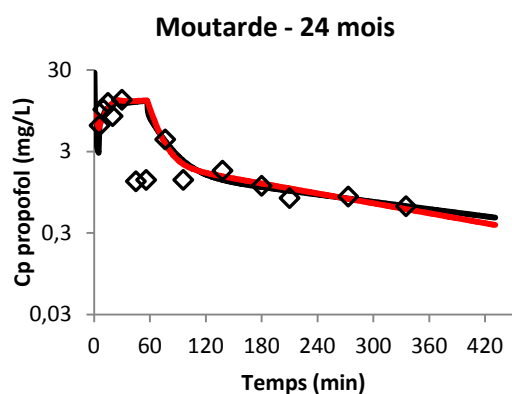
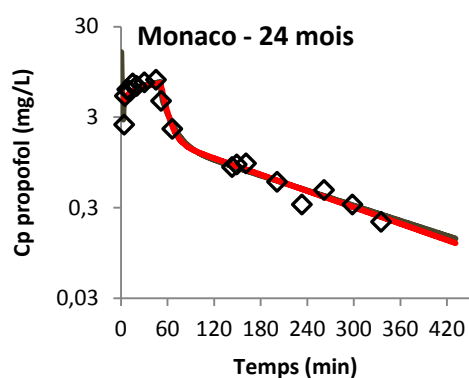
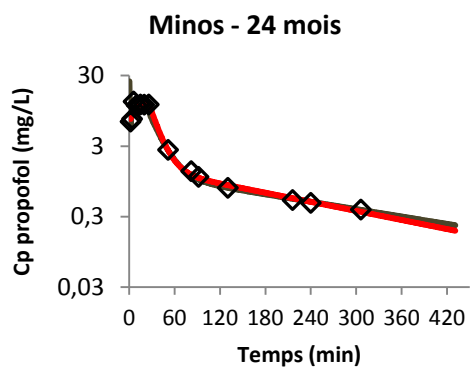
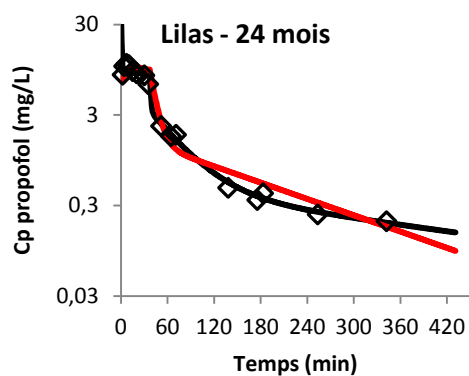


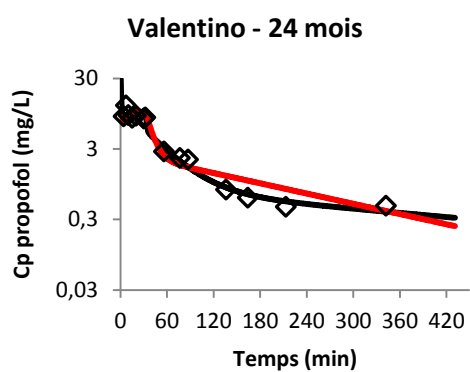
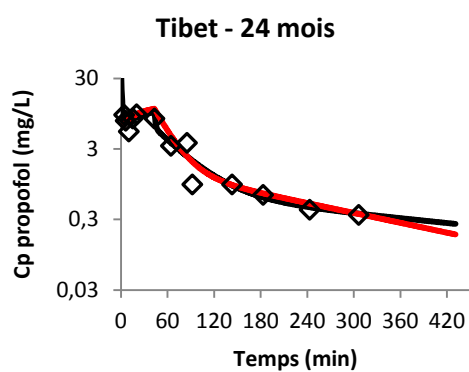
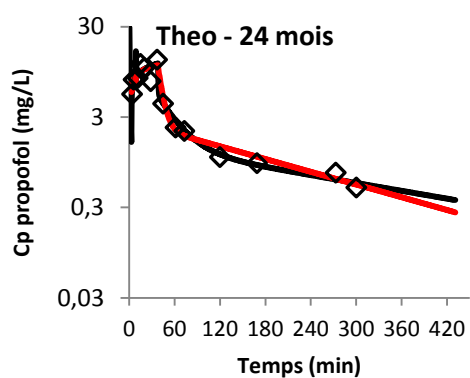
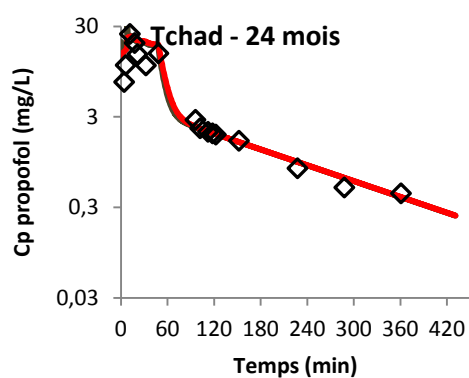
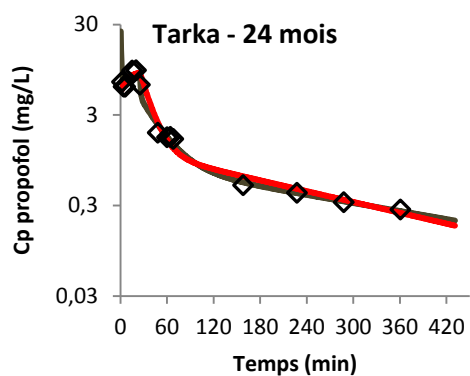
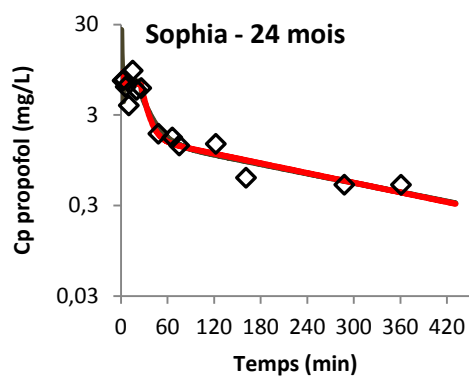












2. Graphiques modèles de base à 3 compartiments vs. modèle avec co-variables

Chaque graphique est composé de trois séries, à savoir :

- L'évolution temporelle des concentrations observées, symbolisée par des marqueurs de couleurs noirs;
- L'évolution temporelle des concentrations prédites individuelles du modèle de base à 3 compartiments, symbolisée par la courbe noir;
- L'évolution temporelle des concentrations prédites individuelles du modèle à 3 compartiments avec co-variables, symbolisée par la courbe rouge ;

